

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamiflu 30 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím oseltamivirum 30 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Tvrdá tobolka se skládá ze světle žlutého neprůhledného těla s potiskem "ROCHE", a ze světle žlutého víčka s potiskem "30 mg". Potisky jsou v modré barvě.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### *Léčba chřipky*

Přípravek Tamiflu je indikován k léčbě dospělých a dětí, včetně novorozenců narozených v termínu, u kterých se projeví příznaky typické pro chřipku v době jejího výskytu v okolní populaci. Účinnost byla prokázána v případě, že léčba byla zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků.

#### *Prevence chřipky*

- Postexpoziční prevence u jedinců ve věku 1 roku nebo starších po kontaktu s klinicky diagnostikovaným případem infekce v době, kdy je virus chřipky přítomen v populaci.
- Odpovídající použití přípravku Tamiflu pro prevenci chřipky by mělo být založeno na individuálním přístupu – v závislosti na konkrétních podmínkách a s ohledem na možnou ochranu určitých skupin pacientů. Ve výjimečných situacích (např. v případě, když se neshoduje kmen viru přítomný v populaci s kmenem použitým pro přípravu vakcíny, a v okamžiku pandemie) by měla být zvážena možnost sezónní prevence u jedinců ve věku jednoho roku a starších.
- Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem u dětí mladších 1 roku (viz bod 5.2).

Tamiflu není náhradou za vakcinaci proti chřipce.

Použití protivirových přípravků pro léčbu a prevenci chřipky by mělo být založeno na oficiálním doporučení. Při rozhodování o užití oseltamiviru pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů, zvážit dostupné informace o vzorcích citlivosti viru chřipky na jednotlivé léky pro každou sezónu a dopad nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů (viz bod 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Tamiflu tvrdé tobolky a Tamiflu suspenze jsou bioekvivalentní lékové formy s tím, že dávka 75 mg může být podána ve formě

- jedné tobolky o síle 75 mg nebo
- jedna 30 mg tobolka a jedna 45 mg tobolka nebo
- jako jedna 30 mg dávka a jedna 45 mg dávka suspenze.

Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají potíže s polykáním tobolek nebo u kterých jsou nutné nižší dávky.

### *Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší*

Léčba: Doporučená perorální dávka je 75 mg oseltamiviru dvakrát denně po dobu 5 dnů pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé.

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka po dobu 5 dnů</b>
> 40 kg	75 mg dvakrát denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená dávka pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu 10 dnů pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé.

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka po dobu 10 dnů</b>
> 40 kg	75 mg jednou denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Doporučená dávka pro prevenci chřipky během jejího propuknutí v populaci je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu až 6 týdnů.

### Pediatrická populace

#### *Děti ve věku 1 až 12 let*

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší jsou k dispozici Tamiflu 30 mg, 45 mg a 75 mg tobolky a perorální suspenze.

Léčba: K léčbě dětí ve věku 1 roku nebo starších je doporučena následující úprava dávkovacího režimu dle hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>
10 kg až 15 kg	30 mg dvakrát denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg dvakrát denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg dvakrát denně
> 40 kg	75 mg dvakrát denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená preventivní dávka přípravku Tamiflu po kontaktu s infekcí je:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 10 dnů</b>
10 kg až 15 kg	30 mg jednou denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg jednou denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg jednou denně
> 40 kg	75 mg jednou denně

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Prevence během epidemie chřipky nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

*Děti ve věku 0-12 měsíců*

Léčba: Doporučená léčebná dávka pro děti ve věku 0-12 měsíců je 3 mg/kg dvakrát denně. Tato je založena na farmakokinetických a bezpečnostních údajích, naznačujících, že tato dávka u dětí ve věku 0-12 měsíců zabezpečuje plazmatickou koncentraci proléčiva a aktivního metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů klinicky účinná a s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých (viz bod 5.2). Následující dávkovací režim je doporučen pro léčbu dětí ve věku 0-12 měsíců:

<b>Tělesná hmotnost*</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>
3 kg	9 mg dvakrát denně
4 kg	12 mg dvakrát denně
5 kg	15 mg dvakrát denně
6 kg	18 mg dvakrát denně
7 kg	21 mg dvakrát denně
8 kg	24 mg dvakrát denně
9 kg	27 mg dvakrát denně
10 kg	30 mg dvakrát denně

\* Tato tabulka neobsahuje všechny možné tělesné hmotnosti u této populace. U všech pacientů mladších než 1 rok má být použito 3 mg/kg ke stanovení dávky bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta.

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Toto doporučení pro dávkování není určeno pro předčasně narozené děti, tj. narozené v postkoncepčním věku pod 36 týdnů. Pro tyto pacienty, u kterých může být z důvodu nevyzrálosti fyziologických funkcí zapotřebí odlišné dávkování, je doposud dostupné nedostatečné množství údajů.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších 1 roku v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí ve věku 1 roku nebo starších a dospělých, které naznačují, že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režim v závislosti na věku je doporučen pro profylaxi dětí ve věku 0-12 měsíců:

<b>Věk</b>	<b>Doporučená dávka na 10 dnů</b>
0 - 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně

Toto doporučení pro dávkování není určeno pro předčasně narozené děti, tj. narozené v postkoncepčním věku pod 36 týdnů. Pro tyto pacienty, u kterých může být z důvodu nevyzrálosti fyziologických funkcí zapotřebí odlišné dávkování, je doposud dostupné nedostatečné množství údajů.

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Prevence během epidemie chřipky nebyla u dětí ve věku 0-12 měsíců hodnocena.

Instrukce pro přípravu v případě nouze viz bod 6.6.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Zhoršená funkce jater*

U pacientů s jaterní dysfunkcí není třeba žádná úprava dávkování jak pro léčbu, tak pro prevenci chřipky. U pediatrických pacientů s jaterní poruchou nebyly provedeny žádné studie.

### *Zhoršená funkce ledvin*

Léčba chřipky: U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro léčbu</b>
> 60 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) dvakrát denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednorázová dávka

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

Prevence chřipky: U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro prevenci</b>
> 60 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) každý druhý den
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé druhé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou týdně

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

Vzhledem k nedostatečným klinickým údajům u dětí (ve věku 12 let a mladších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

### *Starší pacienti*

Není třeba žádná úprava dávkování, v případě, že se u nich nevyskytuje středně závažné nebo závažné postižení ledvin.

### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

U pacientů s oslabeným imunitním systémem byla hodnocena delší sezónní profylaxe chřipky po dobu až 12 týdnů (viz body 4.4, 4.8. a 5.1).

### Způsob podání

Perorální podání.

Pacienti, kteří nejsou schopni polykat tobolky, mohou dostávat odpovídající dávky přípravku Tamiflu suspenze.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Oseltamivir je účinný pouze u onemocnění způsobeného virem chřipky. Neexistuje žádný důkaz o účinnosti přípravku u jakéhokoli jiného onemocnění způsobeného infekčním agens jiným než jsou viry chřipky (viz bod 5.1).

Tamiflu není náhradou vakcinace proti chřipce. Použití přípravku Tamiflu nesmí ovlivnit zhodnocení jedinců pro každoroční očkování proti chřipce. Ochrana proti chřipce při užití Tamiflu trvá pouze po dobu podávání přípravku Tamiflu. Přípravek Tamiflu má být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci. Citlivost cirkulujících virových kmenů chřipky na oseltamivir byla prokázána jako vysoce proměnlivá (viz bod 5.1). Z tohoto důvodu mají předepisující lékaři při rozhodování, zda použít přípravek Tamiflu, vzít v úvahu poslední dostupné informace týkající se vzorců citlivosti současně cirkulujících virů na oseltamivir.

#### Souběžné závažné onemocnění

Nejsou k dispozici informace o bezpečnosti a účinnosti oseltamiviru u pacientů, jejichž zdravotní stav z důvodů jakékoli nemoci je natolik vážný, že vyžaduje okamžitou hospitalizaci.

#### Pacienti se sníženou funkcí imunitního systému

Účinnost oseltamiviru při léčbě nebo profylaxi chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyla jednoznačně stanovena (viz bod 5.1).

#### Kardiální/respirační onemocnění

Účinnost oseltamiviru při léčbě pacientů s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s respiračním onemocněním nebyla stanovena. Nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci komplikací při srovnání skupin pacientů léčených přípravkem a placebem (viz bod 5.1).

#### Pediatrická populace

Žádné údaje, na základě kterých by bylo možné stanovit doporučení pro dávkování u nedonošených dětí (< 36 týdnů postkoncepčního věku), zatím nejsou k dispozici.

#### Závažné poškození ledvin

U dospívajících (ve věku 13 až 17 let) a dospělých pacientů se závažným poškozením ledvin je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí (ve věku 1 roku nebo starších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

#### Neuropsychiatrické příhody

Neuropsychiatrické příhody byly hlášeny v průběhu podávání přípravku Tamiflu pacientům s chřipkou, především pak u dětí a dospívajících. Tyto příhody byly také zaznamenány pacienty s chřipkou, kterým nebyl oseltamivir podáván. Pacienti by měli být pozorně sledováni, pokud jde o změny chování, a u každého pacienta by měl být pečlivě zvážen poměr rizik a prospěchu pokračující léčby (viz bod 4.8).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické vlastnosti oseltamiviru, jako je nízká vazba na bílkoviny a metabolismus nezávislý na systému CYP450 a glukuronidázovém systému (viz bod 5.2) naznačují, že klinicky významné lékové interakce skrze tyto mechanismy jsou nepravděpodobné.

##### Probenecid

Úprava dávky v případě, že přípravek je současně podáván s probenecidem, není nutná u pacientů s normální funkcí ledvin. Současné podávání probenecidu, účinného inhibitoru aniontové renální tubulární sekrece, vede k přibližně dvojnásobnému zvýšení expozice vůči aktivnímu metabolitu oseltamiviru.

##### Amoxicilin

Oseltamivir nemá kinetické interakce s amoxicilinem, který je vylučován stejnou cestou, což naznačuje slabou interakci oseltamiviru s tímto systémem.

##### Vylučování ledvinami

Klinicky významné lékové interakce v důsledku kompetice o renální tubulární sekreci jsou nepravděpodobné vzhledem ke známé bezpečnosti šíří většiny těchto látek, charakteru eliminace účinného metabolitu (glomerulární filtrace a aniontová tubulární sekrece) a exkreční kapacitě vylučovacích cest. Zvýšená pozornost je nicméně doporučena v případě, že s oseltamivirem jsou užívány společně vylučované látky s úzkým terapeutickým rozmezím (např. chlorpropamid, metotrexát, fenylbutazon).

##### Další informace

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce oseltamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem, antacidy (hydroxidy hořčíku a hliníku a uhličitany vápníku), rimantadinem nebo warfarinem (u pacientů stabilních na warfarinu a bez chřipky).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Vzhledem k tomu, že doposud nebyly prováděny žádné kontrolované klinické studie týkající se podávání oseltamiviru těhotným ženám, jsou k dispozici pouze omezené údaje z hlášení po uvedení léku na trh a z retrospektivních observačních hlášení o bezpečnosti. Tyto údaje společně s výsledky studií u zvířat nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý vliv na těhotenství, embryonální/fetální nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Těhotné ženy mohou užívat Tamiflu po zvážení dostupných informací o bezpečnosti, patogenitě cirkulujícího virového kmene chřipky a zdravotního stavu těhotné ženy.

##### Kojení

Oseltamivir a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány do mléka kojících samic potkanů. Jsou k dispozici velmi omezené informace o kojených dětech, jejichž matky užívaly oseltamivir a údaje týkající se vylučování oseltamiviru do mateřského mléka. Omezené množství údajů prokázalo, že oseltamivir a jeho aktivní metabolit byly detekovány v mateřském mléce, avšak jejich hladiny byly nízké, což by znamenalo subterapeutickou dávku pro kojence. Vezmeme-li v úvahu tyto informace, patogenitu cirkulujícího virového kmene chřipky a zdravotní stav kojící ženy, může být zváženo podání oseltamiviru v případě zřejmého prospěchu pro kojící matku.

##### Fertilita

Na základě preklinických údajů není prokázáno, že přípravek Tamiflu má jakýkoli vliv na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 6049 dospělých/dospívajících a 1473 pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Tamiflu nebo placebo k léčbě chřipky a na údajích od 3990 dospělých/dospívajících a 253 pediatrických pacientů, kterým byly přípravek Tamiflu nebo placebo/žádná léčba podávány k profylaxi chřipky v klinických studiích. Kromě toho byl přípravek Tamiflu nebo placebo podáván k profylaxi chřipky 475 pacientům s oslabeným imunitním systémem (včetně 18 dětí, z nichž 10 dostávalo přípravek Tamiflu a 8 placebo).

U dospělých/dospívajících byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky nauzea a zvracení a ve studiích prevence pak nauzea. Většina těchto nežádoucích účinků byla zaznamenána jako ojedinělá událost první nebo druhý den léčby a odezněla spontánně během 1-2 dní. U dětí bylo nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem zvracení. U většiny pacientů nevedly tyto nežádoucí účinky k přerušení léčby přípravkem Tamiflu.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh: anafylaktické a anafylaktoidní reakce, poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka), angioneurotický edém, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, gastrointestinální krvácení a neuropsychiatrické poruchy. (Co se týče neuropsychiatrických poruch viz bod 4.4)

### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou rozděleny do následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Nežádoucí účinky jsou zařazené do odpovídajících kategorií v tabulkách podle dat shromážděných z klinických studií.

### *Léčba a prevence chřipky u dospělých a dospívajících:*

Nežádoucí účinky, které se ve studiích hodnotících léčbu a prevenci u dospělých/dospívajících při doporučené dávce (75 mg 2x denně po dobu 5 dnů k léčbě a 75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů k profylaxi) objevovaly nejčastěji, jsou shrnuty v Tabulce 1.

Bezpečnostní profil zaznamenaný u pacientů, kteří dostávali doporučenou dávku přípravku Tamiflu k profylaxi (75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů), byl kvalitativně podobný bezpečnostnímu profilu, který byl pozorován v léčebných studiích, navzdory delšímu trvání podávání přípravku ve studiích profylaxe.



**Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Bronchitida, Herpes simplex, Nazofaryngitida, Infekce horních cest dýchacích, Sinusitida		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Reakce přecitlivělosti	Anafylaktické reakce, Anafylaktoidní reakce
<b>Psychiatrické poruchy</b>				Agitovanost, Abnormální chování, Úzkost, Zmatenost, Bludy, Delirium, Halucinace, Noční můry, Sebepoškozování
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Insomnie	Změněná míra vědomí, Křeče	
<b>Poruchy oka</b>				Porucha zraku
<b>Srdeční poruchy</b>			Srdeční arytmie	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, Bolest v krku, Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea	Zvracení, Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie		Gastrointestinální krvácení, Hemoragická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Zvýšené jaterní enzymy	Fulminantní hepatitida, Selhání jater, Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			Ekzém, Dermatitida, Vyrážka, Kopřivka	Angioneurotický edém, Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Bolest, Závratě (včetně vertiga), Únava, Pyrexie, Bolest končetiny		

### Léčba a prevence chřipky u dětí:

Klinických studií hodnotících oseltamivir podávaný k léčbě chřipky se účastnilo celkem 1473 dětí (včetně jinak zdravých dětí ve věku 1-12 let a dětí s astmatem ve věku 6-12 let). Z těchto dětí 851 dětí dostávalo léčbu oseltamivirem pomocí suspenze. Celkem 158 dětí dostávalo doporučenou dávku přípravku Tamiflu jednou denně ve studii postexpoziční profylaxe v domácím prostředí (n = 99), 6týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi (n = 49) a 12týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi u subjektů s oslabeným imunitním systémem (n = 10).

Tabulka 2 udává nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

**Tabulka 2** Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu pro léčbu a prevenci chřipky u dětí (dávkování na základě věku/tělesné hmotnosti [30 mg až 75 mg jednou denně])

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Otitis media		
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy		
<b>Poruchy oka</b>		Konjunktivitida (včetně zarudnutí oka, sekrece z oka a bolesti oka)		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Bolest ucha	Onemocnění bubínku	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel, Nazální kongesce	Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Zvracení	Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie, Nauzea		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Dermatitida (včetně alergické a atopické dermatitidy)	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému*

Chřipka může být spojená s různými neurologickými a behaviorálními příznaky, které mohou zahrnovat příhody, jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, které v některých případech mohou končit úmrtím. Tyto příhody se mohou objevit na pozadí encefalitidy nebo encefalopatie, ale mohou se objevit i bez zřejmého závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří dostávali přípravek Tamiflu, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny křeče a delirium (včetně příznaků, jako jsou změněná míra vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry), které v ojedinělých případech vedly k sebepoškozování nebo úmrtí. Tyto příhody byly hlášeny primárně mezi pediatrickými a dospívajícími pacienty a často měly náhlý nástup a rychlý průběh. Podíl přípravku Tamiflu na těchto příhodách není znám. Tyto neuropsychiatrické příhody byly rovněž hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří přípravek Tamiflu neužívali.

### *Poruchy jater a žlučových cest*

Poruchy jater a žlučových cest, včetně hepatitidy a zvýšených jaterních enzymů, u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnují fatální fulminantní hepatitidu/selhání jater.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace (děti mladší než jeden rok)*

Ve dvou studiích, které si kladly za cíl charakterizovat farmakokinetiku, farmakodynamiku a bezpečnost léčby oseltamivirem u 135 dětí prokazatelně infikovaných chřipkovým virem a mladších jednoho roku, byl bezpečnostní profil podobný v jednotlivých věkových kohortách. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly zvracení, průjem a opruzeniny (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro předčasně narozené děti v postkoncepčním věku pod 36 týdnů.

Dostupné informace o bezpečnosti podávání oseltamiviru na léčbu chřipky dětem mladším než jeden rok, získané z prospektivních a retrospektivních pozorovacích klinických studií (kterých se zúčastnilo více než 2 400 dětí této věkové kategorie), a na základě průzkumu epidemiologických databází a hlášení po uvedení léku na trh, naznačují, že bezpečnostní profil u dětí mladších než jeden rok je podobný stanovenému bezpečnostnímu profilu u dětí ve věku jednoho roku a starších.

#### *Starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo s chronickým respiračním onemocněním*

Populace pacientů zahrnutá ve studiích hodnotících léčbu chřipky je složená z jinak zdravých dospělých/dospívajících a „rizikových“ pacientů (pacienti s vyšším rizikem rozvoje komplikací v souvislosti s chřipkou, např. starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce nebo respiračním onemocněním). Bezpečnostní profil u „rizikových“ pacientů byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dospělých/dospívajících.

#### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

Ve 12týdenní studii profylaxe u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let a starších, byl bezpečnostní profil u 238 pacientů, kteří dostávali oseltamivir, konzistentní s tím, který byl dříve pozorovaný v klinických studiích hodnotících profylaxi přípravkem Tamiflu.

#### *Děti s preexistujícím astma bronchiale*

Profil nežádoucích účinků u dětí s preexistujícím astma bronchiale byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dětí.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování přípravkem Tamiflu bylo hlášeno z klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

Nežádoucí příhody hlášené po předávkování byly charakterem a distribucí podobné těm, které byly pozorovány při podávání terapeutických dávek přípravku Tamiflu a které jsou popsány v bodě 4.8 Nežádoucí účinky.

Není známo žádné specifické antidotum.

### Pediatrická populace

Předávkování bylo častěji hlášeno u dětí než u dospělých a dospívajících. Přípravě perorální suspenze přípravku Tamiflu a podávání přípravků Tamiflu dětem je třeba věnovat pečlivou pozornost.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory neuraminidázy ATC kód: J05AH02

Osetamivir fosfát je prolék účinného metabolitu (oseltamivir karboxylát). Účinný metabolit je selektivní inhibitor enzymů neuraminidázy chřipkového viru, což jsou glykoproteiny nacházející se na povrchu viru. Aktivita virového enzymu neuraminidázy je důležitá jak pro průnik viru do dosud neinfikovaných buněk, tak pro uvolnění již dříve zformovaných virových částic z infikovaných buněk a pro následné rozšíření infekčního viru v těle.

Osetamivir karboxylát inhibuje *in vitro* neuraminidázu viru chřipky typu A i typu B. Osetamivir fosfát *in vitro* inhibuje infekci virem chřipky a jeho replikaci. Osetamivir podaný perorálně inhibuje replikaci viru chřipky typu A i B a jejich patogenní potenciál *in vivo* na zvířecích modelech chřipkové infekce při antivirové expozici podobné expozici, jaké je dosaženo u člověka při dávce 75 mg dvakrát denně.

Antivirová aktivita oseltamiviru vůči virům chřipky typu A a B byla podpořena experimentálními provokačními studii u zdravých dobrovolníků.

Hodnoty IC<sub>50</sub> neuraminidázy pro oseltamivir u klinických izolátů viru chřipky typu A se pohybovaly v rozmezí od 0,1 nM do 1,3 nM, pro izoláty virů chřipky typu B je tato hodnota 2,6 nM. Vyšší hodnoty IC<sub>50</sub> u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

#### Klinické studie

##### *Léčba chřipkové infekce*

Indikace je založena na klinických studiích běžně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A.

Osetamivir je účinný pouze u onemocnění způsobených chřipkovými viry. Statistické analýzy jsou proto uvedeny pouze pro pacienty infikované viry chřipky. V souhrnu populace z léčebné studie, která zahrnovala jak pacienty infikované, tak i neinfikované (ITT), byla primární účinnost léčby redukována proporcionálně k počtu neinfikovaných pacientů. V souhrnné skupině všech léčených jedinců byla infekce chřipky potvrzena u 67 % zařazených pacientů (rozmezí 46 % až 74 %). 64 % starších jedinců bylo infikováno viry chřipky, 62 % jedinců s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s onemocněním dýchacího ústrojí bylo infikováno viry chřipky. Ve všech klinických studiích III. fáze byli pacienti zařazováni pouze v období, kdy chřipka cirkulovala v místní populaci.

*Dospělí a dospívající ve věku 13 let a více:* Pacienti byli shledáni vhodnými pro zařazení do studií, pokud do 36 hodin nahlásili nástup příznaků typických pro chřipku, měli horečku  $\geq 37,8$  °C, která byla doprovázena alespoň jedním z respiračních příznaků (kašel, nazální příznaky nebo zduřený krk) a nejméně jedním systémovým příznakem (myalgie, zimnice/pocení, malátnost, únava nebo bolest hlavy). Ve výsledcích souhrnné analýzy dat od všech dospělých pacientů a dospívajících zařazených do léčebných klinických studií (N=2413) a užívajících oseltamivir v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů se snížil medián trvání onemocnění chřipkou přibližně o jeden den z hodnoty 5,2 dnů (95 % CI 4,9-5,5 dnů) v placebové skupině na hodnotu 4,2 dny (95 % CI 4,0-4,4 dny;  $p \leq 0,0001$ ).

Počet pacientů, u kterých došlo v průběhu léčby k rozvoji specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky, byl snížen z 12,7 % (135/1063) v placebové skupině na 8,6 % (116/1350) ve skupině pacientů léčené oseltamivirem ( $p = 0,0012$ ).

Léčba chřipky u vysoce rizikových skupin pacientů: Medián trvání onemocnění chřipkou u starších pacientů ( $\geq 65$  let) a u pacientů s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním léčených oseltamivirem v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů nebyl významně snížen. Celkové trvání horečky bylo sníženo o jeden den ve skupině léčené oseltamivirem. U starších pacientů infikovaných virem chřipky oseltamivir významně snížil incidenci specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) léčených antibiotiky z 19 % (52/268) v placebové skupině na 12 % (29/250) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,0156$ ).

U pacientů infikovaných virem chřipky s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním byla hodnota kombinované incidence komplikací onemocnění dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky 17 % (22/133) v placebové skupině a 14 % (16/118) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,5976$ ).

Léčba chřipky u dětí: Ve studii s jinak zdravými dětmi (u 65 % prokázána infekce viry chřipky) ve věku od 1 roku do 12 let (průměrný věk 5,3 let), které měly horečku ( $\geq 37,8$  °C) doprovázenou kašlem nebo rýmou, bylo 67 % dětí infikováno virem chřipky typu A a 33 % virem chřipky typu B. Léčba oseltamivirem, která byla zahájena do 48 hodin po nástupu příznaků chřipky, významně snížila čas nezbytný k dosažení stavu bez nemoci (definovaný jako současný návrat k normálnímu zdraví a aktivitám, spojený s úlevou od horečky, kašle a rýmy) o 1,5 dne (95 % CI 0,6-2,2 dne;  $p < 0,0001$ ) ve srovnání se skupinou na placebo. Oseltamivir snížil incidenci akutní otitis media z 26,5 % (53/200) v placebové skupině na 16 % (29/183) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,013$ ).

Druhá studie byla provedena u 334 dětí s astmatem ve věku od 6 do 12 let, z nichž u 53,6 % byla prokázána infekce viry chřipky. Ve skupině léčené oseltamivirem nebyl medián trvání onemocnění významně snížen. V šestém dni (poslední den léčby) se hodnota FEV<sub>1</sub> zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ( $p = 0,0148$ ) ve skupině na placebo.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tamiflu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě chřipky. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Indikace u dětí mladších než 1 rok je založena na extrapolaci dat účinnosti od starších dětí a doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém modelování dat (viz bod 5.2).

Léčba chřipky typu B: V populaci, u které byla prokázána chřipka, bylo celkově 15 % infikováno virem chřipky typu B, přičemž tato hodnota kolísá od 1 do 33 % v různých studiích. Medián trvání onemocnění u osob infikovaných virem chřipky typu B se nelišil významně mezi léčenými skupinami v jednotlivých klinických studiích. Data získaná u 504 osob infikovaných virem chřipky typu B byla sdružena ze všech klinických studií pro účely analýzy. Oseltamivir zkrátil čas nezbytný ke zmírnění všech příznaků o 0,7 dne (95 % CI 0,1-1,6 dne,  $p = 0,022$ ), a dobu trvání horečky ( $\geq 37,8$  °C), kašle a rýmy o jeden den (95 % CI 0,4-1,7 dne,  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem.

#### *Prevence chřipky*

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytujícího chřipkového onemocnění byla prokázána ve studii postexpoziční prevence chřipky v domácnostech a ve dvou studiích sezónní prevence. Primárním parametrem účinnosti ve všech těchto studiích byla incidence laboratorně potvrzené chřipky. Protože virulence chřipkové epidemie je nepředvídatelná a liší se v různých oblastech a během různých období, počet léčených osob (NNT) nutný k prevenci jednoho případu onemocnění chřipkou se liší.

Prevence po styku s chřipkovým onemocněním: Ve studii prevence po kontaktu s chřipkovým onemocněním (12,6 % osob očkovaných proti chřipce) byla prevence oseltamivirem v dávce 75 mg jednou denně zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků chřipky u nemocné osoby, a trvala sedm dnů. Chřipka byla potvrzena u 163 z celkového počtu 377 nemocných osob. Oseltamivir významně snížil incidenci klinického onemocnění chřipkou u osob po kontaktu s potvrzeným případem chřipky z počtu 24/200 (12 %) případů ve skupině na placebo na 2/205 (1 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Počet osob vyžadujících léčbu (NNT) po

kontakty s potvrzenými případy chřipky byl 10 (95 %, CI 9-12) a v celé populaci 16 (95 %, CI 15-19) (ITT), bez ohledu na fázi onemocnění u nemocné osoby.

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytující chřipky byla potvrzena v postexpoziční studii prevence v domácnostech, která zahrnovala dospělé, adolescenty a děti ve věku 1 až 12 let, a to jak případy onemocnění, tak kontakty v rodině. Primárním parametrem účinnosti byla v této studii incidence laboratorně potvrzeného klinického onemocnění chřipkou u členů domácnosti. Profylaxe oseltamivirem trvala po dobu 10 dnů. V celkové populaci byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky u členů domácností 20 % (27/136) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 7 % (10/135) ve skupině, které byl oseltamivir preventivně podáván (62,7 % snížení [95 % CI 26,0-81,2; p = 0,0042]). U členů domácnosti, kde se vyskytla laboratorně potvrzená chřipka, byla incidence chřipky 26 % (23/89) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 11 % (9/84) ve skupině, kde byl oseltamivir podáván (58,5 % snížení [95 % CI 15,6-79,6; p = 0,0114]).

Podle vybrané analýzy ve skupině dětí ve věku od 1 roku do 12 let byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky výrazně snížena z 19 % (21/111) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, na 7 % (7/104) ve skupině, kde byl oseltamivir preventivně podáván (64,4 % snížení [95 % CI 15,8-85,0; p = 0,0188]). V této studii u dětí, které ve výchozím bodě studie již nešířily virus, se incidence laboratorně potvrzené chřipky snížila z 21 % (15/70) ve skupině, která nedostávala preventivní léčbu, na 4 % (2/47) ve skupině, která byla preventivně léčena (80,1 % snížení [95 % CI 22,0-94,9; p = 0,0206]). Hodnota NNT pro celkovou pediatrickou populaci byla 9 (95 % CI 7-24), zatímco ve veškeré populaci (ITT) a v pediatrické skupině, jejíž členové byli v přímém kontaktu s prokázanými případy chřipky (ITTII) byla tato hodnota 8 (95 % CI 6, horní limit není odhadnutelný).

*Prevence v době výskytu chřipkové epidemie v populaci:* V souhrnné analýze dvou dalších klinických studií provedených u neočkovaných a jinak zdravých dospělých oseltamivir podávaný v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6ti týdnů významně snížil incidenci klinického chřipkového onemocnění z 25/519 (4,8 %) případů ve skupině na placebo na 6/520 (1,2 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (76 % pokles [95 % CI 1,6-5,7; p = 0,0006]) v době propuknutí chřipky v populaci. Hodnota NNT v této studii byla 28 (95 %, CI 24-50).

Ve studii u starších pacientů žijících v domech s pečovatelskou službou, ve které 80 % zařazených osob bylo očkováno v sezóně provedení studie, oseltamivir v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6 týdnů významně snížil incidenci klinicky potvrzené chřipky z 12/272 (4,4 %) případů ve skupině na placebo na 1/276 (0,4 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 1,5-6,6; p = 0,0015]). Hodnota NNT v této studii byla 25 (95 % CI 23-62).

*Profylaxe chřipky u pacientů s oslabeným imunitním systémem:* Byla provedena dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie na sezónní prevenci chřipky u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, (388 pacientů po transplantaci solidních orgánů [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 pacientů po transplantaci kmenových hemopoetických buněk [43 placebo; 44 oseltamivir;], žádný pacient s dalšími stavy snižujícími imunitu), včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let. Primárním cílovým ukazatelem v této studii byla incidence laboratorně potvrzené klinické chřipky podle zjištěné virové kultury a/nebo čtyřnásobného vzestupu protilátek HAI. Incidence laboratorně potvrzené klinické chřipky byl 2,9 % (7/238) ve skupině, kde bylo podáváno placebo, a 2,1 % (5/237) ve skupině léčené oseltamivirem (95 % CI -2,3 % – 4,1 %; p = 0,772).

Specifické studie ke zjištění snížení rizika komplikací onemocnění nebyly zatím provedeny.

#### *Rezistence na oseltamivir*

*Klinické studie:* Riziko vzniku virů chřipky se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěné rezistence na oseltamivir byly zkoumány v průběhu klinických studií podporovaných firmou Roche. Všichni pacienti, u kterých bylo prokázáno nosičství viru rezistentního na oseltamivir, byli dočasnými nosiči a překonali infekci normálně a bez klinického zhoršení.

Populace pacientů	Pacienti s rezistentními mutacemi (%)	
	Fenotyp*	Geno- a fenotyp*
Dospělí a dospívající	4/1 245 (0,32 %)	5/1 245 (0,4 %)
Děti (1 - 12 let)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\* Úplná genotypizace nebyla provedena ve všech studiích.

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po léčbě chřipkového onemocnění v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní) u pacientů s normálním imunitním systémem. V průběhu 12týdenní studie profylaxe u pacientů s oslabeným imunitním systémem nebyla rezistence zaznamenána.

Údaje z klinických studií a sledování: Přírozené mutace spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru byly detekovány ve virech chřipky A a B izolovaných od pacientů, kteří nebyli vystaveni oseltamiviru. Rezistentní kmeny byly také izolovány jak od pacientů s normálním, tak i oslabeným imunitním systémem, kteří byli léčeni oseltamivirem. U pacientů s oslabeným imunitním systémem a malých dětí je v průběhu léčby vyšší riziko vývoje virů rezistentních na oseltamivir.

Bylo zjištěno, že viry rezistentní na oseltamivir, které byly izolovány od pacientů léčených oseltamivirem a laboratorní kmeny virů chřipky rezistentní na oseltamivir, obsahují mutace neuraminidázy N1 a N2. Rezistentní mutace mají tendenci být specifickým subtypem viru. Rezistence spojovaná s mutací H275Y u sezónních kmenů H1N1 se rozšířila od roku 2007. Citlivost na oseltamivir a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně i geograficky. V roce 2008 byla substituce H275Y nalezena u > 99 % cirkulujících izolátů chřipky H1N1 v Evropě. V roce 2009 byla chřipka H1N1 („prasečí chřipka“) téměř jednotně na oseltamivir citlivá, pouze se sporadickými hlášeními týkajícími se rezistence ve spojení jak s léčebným, tak profylaktickým režimem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecné informace

#### *Absorpce*

Po perorálním podání oseltamivir fosfátu (proléčiva) je oseltamivir rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a je extenzivně přeměňován převážně jaterními esterázami na účinný metabolit (oseltamivir karboxylát). Nejméně 75 % perorální dávky se dostává do systémové cirkulace ve formě účinného metabolitu. Expozice proléku je menší než 5 % ve srovnání s účinným metabolitem. Plazmatické koncentrace proléku i jeho účinného metabolitu jsou proporcionalní ve vztahu k dávce a nejsou ovlivněny současným příjmem potravy.

#### *Distribuce*

Průměrný distribuční objem oseltamivir karboxylátu za rovnovážného stavu je u člověka přibližně 23 litrů, což představuje objem ekvivalentní extracelulární tělesné tekutině. Protože aktivita neuraminidázy je extracelulární, oseltamivir karboxylát se dostává do všech klíčových míst chřipkové infekce.

Vazba oseltamivir karboxylátu na lidské plazmatické proteiny je zanedbatelná (přibližně 3 %).

#### *Biotransformace*

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibitorem nejvýznamnějších izoforem cytochromu P450, jak prokázaly *in vitro* studie. Žádné konjugáty fáze 2 každé z obou složek nebyly identifikovány *in vivo*.

#### *Eliminace*

Absorbovaný oseltamivir je primárně (> 90 %) eliminován přeměnou na oseltamivir karboxylát. Ten není dále metabolizován a je vylučován močí. Vrcholové plazmatické koncentrace oseltamivir karboxylátu klesají s biologickým poločasem od 6 do 10 hodin u většiny osob. Účinný metabolit je

kompletně vylučován renální exkrecí. Renální clearance (18,8 l/hod) překračuje rychlost glomerulární filtrace (7,5 l/hod), což naznačuje, že se na vylučování podílí kromě glomerulární filtrace i tubulární sekrece. Méně než 20 % perorálně podané radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Děti mladší než 1 rok: Farmakokinetika, farmakodynamika a bezpečnost přípravku Tamiflu byly hodnoceny ve dvou nekontrolovaných otevřených klinických studiích, do kterých byly rovněž zařazeny děti infikované chřipkovým virem a mladší jednoho roku (n=135). Rychlost clearance aktivního metabolitu, korigovaná na tělesnou hmotnost, se snižovala s věkem nižším než 1 rok. Míra expozice vůči metabolitu rovněž více kolísala u nejmladších dětí. Dostupné údaje naznačují, že míra expozice po dávce 3 mg/kg u dětí ve věku 0-12 měsíců, rezultuje v expozici vůči proléčivu a metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů účinná s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých při použití schválené dávky (viz body 4.1 a 4.2). Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s již prověřeným bezpečnostním profilem dokumentovaným u starších dětí.

Nejsou k dispozici žádné údaje o postexpoziční prevenci chřipky u dětí mladších než 1 rok. Prevence během epidemie chřipky v populaci nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

Děti ve věku 1 roku nebo starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 16 let ve farmakokinetické studii po podání jedné dávky. Farmakokinetika po opakovaném podávání oseltamiviru byla studována u malého počtu dětí zařazených do klinické studie účinnosti léčby. U mladších dětí je clearance proléku i jeho aktivního metabolitu rychlejší než u dospělých, což má za následek nižší expozici vůči dané dávce podané v mg/kg. Dávka 2 mg/kg podaného oseltamiviru vede k expozici vůči oseltamivir karboxylátu srovnatelné s hodnotami dosaženými u dospělých, kteří užívali jednorázovou dávku 75 mg (přibližně 1 mg/kg). Farmakokinetika oseltamiviru u dětí a dospívajících ve věku 12 let nebo starších je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

#### *Starší pacienti*

Expozice účinnému metabolitu v rovnovážném stavu byla u starších pacientů (ve věku 65 až 78 let) o 25 až 35 % vyšší než u dospělých pacientů mladších 65 let při užívání srovnatelných dávek. Biologické poločasy zjištěné u starších pacientů byly podobné poločasům zjištěným u mladších dospělých pacientů. Na základě dostupných údajů o expozici přípravku a jeho snášlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů se středně závažnou nebo závažnou (clearance kreatininu nižší než 60 ml/min) poruchou renálních funkcí (viz bod 4.2).

#### *Poškození ledvin*

Podávání 100 mg oseltamivir fosfátu 2krát denně po dobu pěti dnů pacientům s různým stupněm renálního poškození prokázalo, že expozice vůči oseltamivir karboxylátu je nepřímo úměrná snižující se renální funkci. Informace o dávkování viz bod 4.2.

#### *Poškození jater*

Na základě studií *in vitro* lze odvodit, že není pravděpodobná významně zvýšená expozice vůči oseltamiviru ani významně snížená expozice účinnému metabolitu u pacientů s jaterním poškozením (viz bod 4.2).



### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje získané v rámci konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podávání a genotoxicity neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro lidskou populaci. Výsledky konvenčních studií kancerogenity provedené u hlodavců naznačily tendenci zvýšené incidence některých tumorů typických pro studijní druhy hlodavců v závislosti na dávce. Bereme-li v úvahu meze expozice ve vztahu k očekávané expozici při použití u lidí, neovlivňují tato zjištění poměr rizika a prospěchu léčby přípravkem Tamiflu v rámci schválených terapeutických indikací.

Studie teratogenity byly provedeny u potkanů a králíků v dávkách do 1 500 mg/kg/den a 500 mg/kg/den. Žádné účinky na vývoj plodu nebyly pozorovány. Studie fertility u potkanů v dávkách do 1 500 mg/kg/den neprokázaly žádné nežádoucí účinky na obě pohlaví. Ve studiích ovlivnění prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byla zjištěna prodloužená doba vrhnutí při podání dávek 1 500 mg/kg/den; bezpečné rozmezí mezi expozicí u lidí a nejvyšší dávkou, která neměla žádný účinek (500 mg/kg/den) u potkanů představuje 480ti násobek pro oseltamivir a 44ti násobek pro jeho účinný metabolit. Expozice plodu u potkanů a králíků představovala zhruba 15 až 20 % expozice pro matku.

U kojících samic potkanů byl oseltamivir a jeho účinný metabolit vylučován do mateřského mléka. Omezené údaje naznačují, že oseltamivir a aktivní metabolit jsou vylučovány do lidského mléka. Extrapolací dat získaných na zvířatech lze získat odhad vylučování u člověka v množství 0,01 mg oseltamiviru/den a 0,3 mg účinného metabolitu/den.

Potenciál pro senzitivizaci kůže po oseltamiviru byl pozorován u morčat v rámci "testu maximalizace". Přibližně u 50 % zvířat léčených účinnou látkou v chemicky čisté podobě, byl pozorován erytém. Byla rovněž pozorována reverzibilní iritace očí u králíků.

Zatímco podávání velmi vysokých jednotlivých perorálních dávek oseltamivir-fosfátu až do nejvyšší testované dávky (1310 mg/kg) nemělo na dospělé potkany žádné nežádoucí účinky, stejné dávky u mladých 7-denních mláďat potkanů způsobují toxicitu, včetně uhynutí. Tyto účinky byly pozorovány u dávek 657 mg/kg a vyšších. U dávek 500 mg/kg nebyly žádné nežádoucí účinky pozorovány, a to ani u chronické léčby (500 mg/kg/den podávané od 7 do 21 dní po vrhu).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### *Jádro tobolek*

Předbobtnalý škrob (odvozený od kukuřičného škrobu)

Mastek

Povidon

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-stearyl-fumarát

#### *Obal tobolek*

Želatina,

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

#### *Inkoust pro potisk*

Šelak

Oxid titaničitý (E171)

FD a C modrý 2 (indigokarmín, E132)

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

7 let

Uchovávání suspenze připravené v lékárně

Doba použitelnosti 10 dnů, pokud je uchovávána při teplotě do 25 °C.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání suspenze připravené v lékárně viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Trikompozitní blistr (PVC/PE/PVDC, zatavený hliníkovou fólií).

Velikost balení 10 tobolek.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Příprava v případě nouze

*Podkl. přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi není k dispozici*

Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají potíže s polykáním tobolek nebo u kterých jsou nutné nižší dávky. V případě, že není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi, může lékárník namíchat suspenzi (6 mg/ml) z přípravku Tamiflu tobolky nebo pacienti si mohou připravit suspenzi z tobolek doma.

Je třeba dát přednost přípravě v lékárně před přípravou doma. Podrobné informace o přípravě doma lze nalézt v příbalové informaci přípravku Tamiflu tobolky v bodě „Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu“.

Pro podávání suspenze připravené v lékárně, stejně jako pro postupy zahrnuté v domácí přípravě, je nutné mít injekční stříkačky odpovídajícího objemu a označení. V obou případech je vhodné na injekčních stříkačkách nejprve označit správné objemy.

### Lékárenský postup přípravy

#### **Suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravená z tobolek v lékárně**

Dospělí, dospívající a děti ve věku 1 roku nebo starší, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky

Tento postup popisuje přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml, která poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi o koncentraci 6 mg/ml z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku.

Za prvé, vypočtete celkový objem potřebný pro smíchání a přípravu dávky pro jednotlivého pacienta na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe. Celkový požadovaný objem se určuje podle tělesné

hmotnosti každého pacienta, jak je znázorněno v tabulce níže. Odebrání přesného objemu k přípravě až 10 dávek včetně ztrát (odebrání 2 léčebných dávek denně po dobu 5 dnů), je vyznačeno v posledním sloupci níže uvedené tabulky:

**Objem suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně podle tělesné hmotnosti pacienta**

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Nejsou zahrnuty ztráty při odměrování	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Jsou zahrnuty ztráty při odměrování
10 kg až 15 kg	50 ml	60 ml nebo 75 ml*
> 15 kg až 23 kg	75 ml	90 ml nebo 100 ml*
> 23 kg až 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (nebo 150 ml)*

\* Záleží na použité síle tobolky.

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše) suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně, jak ukazuje tabulka níže:

**Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu výsledné suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně**

Celkový objem výsledné suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	8 tobolek (360 mg)	12 tobolek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	74 ml
90 ml	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	12 tobolek (540 mg)	18 tobolek (540 mg)	89 ml
100 ml	8 tobolek (600 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	20 tobolek (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 tobolek (750 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	25 tobolek (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 tobolek (825 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	136 ml

\* Neexistuje žádná kombinace sil tobolek, která umožňuje dosažení této cílové koncentrace; proto, prosím, použijte tobolku jiné síly.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml z tobolek Tamiflu:

1. Do skleněné kádinky vhodné velikosti nalijte uvedené množství vody obsahující natrium-benzoát 0,05 % w/v jako konzervační prostředek.
2. Otevřete uvedené množství tobolek přípravku Tamiflu a obsah každé tobolky vysypejte přímo do skleněné kádinky s vodou s konzervačním prostředkem.

- Vhodným nástrojem míchejte po dobu 2 minut.  
(Poznámka: Lék, oseltamivir-fosfát, se ve vodě rychle rozpouští. Suspenze je způsobená přítomností některých pomocných látek z tobolek přípravku Tamiflu, které jsou nerozpustné).
- Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
- Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
- Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.  
(Poznámka: Tuto složenou suspenzi je třeba před podáním jemně protřepat, aby se minimalizovala tendence k zadržování vzduchu).
- Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývající materiál musí být po ukončení léčby zlikvidován. Je doporučeno zajistit tuto informaci buď připojením dodatečného štítku na lahvičku, nebo doplněním instrukcí na lékárnickém informačním štítku.
- Přípevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami uchovávání (viz bod 6.3).

Umístěte na lahvičku lékárenský štítek (etiketu), který obsahuje jméno pacienta, instrukce pro dávkování, datum spotřeby, název léčivého přípravku a jakékoli další vyžadované informace v souladu s místními lékárenskými předpisy. Pro přesné pokyny pro dávkování viz tabulka níže.

### **Přehledná tabulka dávkování suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti ve věku 1 roku nebo starší**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem jednotlivé dávky 6 mg/ml</b>	<b>Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)</b>	<b>Dávka k profylaxi (po dobu 10 dnů)</b>
10 kg až 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml dvakrát denně	5 ml jednou denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dvakrát denně	7,5 ml jednou denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dvakrát denně	10 ml jednou denně
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dvakrát denně	12,5 ml jednou denně

Odeberte suspenzi připravenou v lékárně do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (podle dávkovací tabulky výše) na stříkačce pro perorální podání pro každého pacienta.

Odpovídající dávka musí být připravena ošetřovatelem smícháním s odpovídajícím množstvím slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti.

#### *Děti mladší než 1 rok*

Tento postup popisuje přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml, která poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi o koncentraci 6 mg/ml z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku.

Za prvé, vypočtete celkový objem potřebný pro smíchání a přípravu dávky pro jednotlivého pacienta. Celkový požadovaný objem se určuje podle tělesné hmotnosti každého pacienta, jak je znázorněno v tabulce níže. Odebrání přesného objemu k přípravě až 10 dávek včetně ztrát (odebrání 2 léčebných dávek denně po dobu 5 dnů), je vyznačeno v posledním sloupci níže uvedené tabulky:

#### **Objem suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně podle tělesné hmotnosti pacienta**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Nejsou zahrnuty ztráty při odměřování</b>	<b>Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Jsou zahrnuty ztráty při odměřování</b>
≤ 7 kg	až 40 ml	50 ml
> 7 kg až 10 kg	50 ml	60 ml nebo 75 ml*

\* Záleží na použité síle tobolky.

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše) suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně, jak ukazuje tabulka níže:

**Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu výsledné suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně**

Celkový objem výsledné suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 tabletky (300 mg)	Prosím, použijte tabletu jiné síly*	10 tobolek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Prosím, použijte tabletu jiné síly*	8 tobolek (360 mg)	12 tobolek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	74 ml

\* Neexistuje žádná kombinace sil tobolek, která umožňuje dosažení této cílové koncentrace; proto, prosím, použijte tabletu jiné síly.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml z tobolek Tamiflu:

1. Do skleněné kádinky vhodné velikosti nalijte uvedené množství vody obsahující natrium-benzoát 0,05% w/v jako konzervační prostředek.
2. Otevřete uvedené množství tobolek přípravku Tamiflu a obsah každé tabletky vysypejte přímo do skleněné kádinky s vodou s konzervačním prostředkem.
3. Vhodným nástrojem míchejte po dobu 2 minut.  
(Poznámka: Lék, oseltamivir-fosfát, se ve vodě rychle rozpouští. Suspenze je způsobená přítomností některých pomocných látek z tobolek přípravku Tamiflu, které jsou nerozpustné).
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
6. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.  
(Poznámka: Tuto složenou suspenzi je třeba před podáním jemně protřepat, aby se minimalizovala tendence k zadržování vzduchu).
7. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývající materiál musí být po ukončení léčby zlikvidován. Je doporučeno zajistit tuto informaci buď připojením dodatečného štítku na lahvičku, nebo doplněním instrukcí na lékárnickém informačním štítku.
8. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami uchovávání (viz bod 6.3).

Umístěte na lahvičku lékárenský štítek, který obsahuje jméno pacienta, instrukce pro dávkování, datum spotřeby, název léčivého přípravku a jakékoli další vyžadované informace v souladu s místními lékárenskými předpisy. Pro přesné pokyny pro dávkování viz tabulka níže.

**Přehledná tabulka dávkování suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti mladší než 1 rok**

<b>Tělesná hmotnost (zaokrouhlení na nejbližší 0,5 kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem jednotlivé dávky (6 mg/ml)</b>	<b>Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)</b>	<b>Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)</b>	<b>Velikost dávkovače, který je třeba použít (měřítko po 0,1 ml)</b>
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dvakrát denně	1,5 ml jednou denně	2,0 ml nebo 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml dvakrát denně	1,8 ml jednou denně	2,0 ml nebo 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml dvakrát denně	2,0 ml jednou denně	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml dvakrát denně	2,3 ml jednou denně	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml dvakrát denně	2,5 ml jednou denně	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml dvakrát denně	2,8 ml jednou denně	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dvakrát denně	3,0 ml jednou denně	3,0 ml (nebo 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dvakrát denně	3,3 ml jednou denně	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dvakrát denně	3,5 ml jednou denně	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dvakrát denně	3,8 ml jednou denně	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dvakrát denně	4,0 ml jednou denně	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dvakrát denně	4,3 ml jednou denně	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dvakrát denně	4,5 ml jednou denně	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dvakrát denně	4,8 ml jednou denně	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dvakrát denně	5,0 ml jednou denně	5,0 ml

Odeberte suspenzi připravenou v lékárně do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (podle dávkovací tabulky výše) na stříkačce pro perorální podání pro každého pacienta.

Odpovídající dávka musí být připravena ošetřovatelem smícháním s odpovídajícím množstvím slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti.

#### Domácí příprava

Pokud není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze, musí být použita suspenze připravená v lékárně z přípravku Tamiflu tobolky (podrobný postup výše). Pokud není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ani suspenze připravená v lékárně, lze suspenzi přípravku Tamiflu připravit doma.

Pokud jsou pro požadovanou dávku k dispozici odpovídající síly tobolek, podá se dávka tak, že se otevře tobolka a její obsah se smíchá s ne více než jednou čajovou lžičkou vhodného slazeného pokrmu. Hořkou chuť lze zamaskovat pokrmy, jako jsou sladká voda, čokoládový sirup, třešňový

sirup nebo dezertní polevy (jako např. karamelová nebo čokoládová). Směs je třeba smíchat a veškerý obsah podat pacientovi. Směs se musí spolknout okamžitě poté, co je připravena.

Pokud jsou k dispozici pouze 75 mg tobolky a je třeba podat dávku 30 nebo 45 mg, příprava suspenze přípravku Tamiflu zahrnuje další kroky. Podrobný postup lze nalézt v příbalové informaci přípravku Tamiflu tobolky v bodě „Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu“.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/222/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. června 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. června 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamiflu 45 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím oseltamivirum 45 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Tvrdá tobolka se skládá z šedého neprůhledného těla s potiskem "ROCHE", a z šedého neprůhledného víčka s potiskem "45 mg". Potisky jsou v modré barvě.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### *Léčba chřipky*

Přípravek Tamiflu je indikován k léčbě dospělých a dětí, včetně novorozenců narozených v termínu, u kterých se projeví příznaky typické pro chřipku v době jejího výskytu v okolní populaci. Účinnost byla prokázána v případě, že léčba byla zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků.

#### *Prevence chřipky*

- Postexpoziční prevence u jedinců ve věku 1 roku nebo starších po kontaktu s klinicky diagnostikovaným případem infekce v době, kdy je virus chřipky přítomen v populaci.
- Odpovídající použití přípravku Tamiflu pro prevenci chřipky by mělo být založeno na individuálním přístupu – v závislosti na konkrétních podmínkách a s ohledem na možnou ochranu určitých skupin pacientů. Ve výjimečných situacích (např. v případě, když se neshoduje kmen viru přítomný v populaci s kmenem použitým pro přípravu vakcíny, a v okamžiku pandemie) by měla být zvážena možnost sezónní prevence u jedinců ve věku jednoho roku a starších.
- Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem u dětí mladších 1 roku (viz bod 5.2).

Tamiflu není náhradou za vakcinaci proti chřipce.

Použití protivirových přípravků pro léčbu a prevenci chřipky by mělo být založeno na oficiálním doporučení. Při rozhodování o užití oseltamiviru pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů, zvážit dostupné informace o vzorcích citlivosti viru chřipky na jednotlivé léky pro každou sezónu a dopad nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů (viz bod 5.1).



## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Tamiflu tvrdé tobolky a Tamiflu suspenze jsou bioekvivalentní lékové formy s tím, že dávka 75 mg může být podána ve formě

- jedné tobolky o síle 75 mg nebo
- jedna 30 mg tobolka a jedna 45 mg tobolka nebo
- jako jedna 30 mg dávka a jedna 45 mg dávka suspenze.

Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají potíže s polykáním tobolek nebo u kterých jsou nutné nižší dávky.

### *Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší*

Léčba: Doporučená perorální dávka je 75 mg oseltamiviru dvakrát denně po dobu 5 dnů pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé.

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka po dobu 5 dnů</b>
> 40 kg	75 mg dvakrát denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená dávka pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu 10 dnů pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé.

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka po dobu 10 dnů</b>
> 40 kg	75 mg jednou denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Doporučená dávka pro prevenci chřipky během jejího propuknutí v populaci je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu až 6 týdnů.

### Pediatrická populace

#### *Děti ve věku 1 až 12 let*

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší jsou k dispozici Tamiflu 30 mg, 45 mg a 75 mg tobolky a perorální suspenze.

Léčba: K léčbě dětí ve věku 1 roku nebo starších je doporučena následující úprava dávkovacího režimu dle hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>
10 kg až 15 kg	30 mg dvakrát denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg dvakrát denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg dvakrát denně
> 40 kg	75 mg dvakrát denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená preventivní dávka přípravku Tamiflu po kontaktu s infekcí je:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 10 dnů</b>
10 kg až 15 kg	30 mg jednou denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg jednou denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg jednou denně
> 40 kg	75 mg jednou denně

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Prevence během epidemie chřipky nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

*Děti ve věku 0-12 měsíců*

Léčba: Doporučená léčebná dávka pro děti ve věku 0-12 měsíců je 3 mg/kg dvakrát denně. Tato je založena na farmakokinetických a bezpečnostních údajích, naznačujících, že tato dávka u dětí ve věku 0-12 měsíců zabezpečuje plazmatickou koncentraci proléčiva a aktivního metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů klinicky účinná a s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých (viz bod 5.2). Následující dávkovací režim je doporučen pro léčbu dětí ve věku 0-12 měsíců:

<b>Tělesná hmotnost*</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>
3 kg	9 mg dvakrát denně
4 kg	12 mg dvakrát denně
5 kg	15 mg dvakrát denně
6 kg	18 mg dvakrát denně
7 kg	21 mg dvakrát denně
8 kg	24 mg dvakrát denně
9 kg	27 mg dvakrát denně
10 kg	30 mg dvakrát denně

\* Tato tabulka neobsahuje všechny možné tělesné hmotnosti u této populace. U všech pacientů mladších než 1 rok má být použito 3 mg/kg ke stanovení dávky bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta.

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Toto doporučení pro dávkování není určeno pro předčasně narozené děti, tj. narozené v postkoncepčním věku pod 36 týdnů. Pro tyto pacienty, u kterých může být z důvodu nevyzrálosti fyziologických funkcí zapotřebí odlišné dávkování, je doposud dostupné nedostatečné množství údajů.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších 1 roku v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí ve věku 1 roku nebo starších a dospělých, které naznačují, že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režim v závislosti na věku je doporučen pro profylaxi dětí ve věku 0-12 měsíců:

<b>Věk</b>	<b>Doporučená dávka na 10 dnů</b>
0 - 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně

Toto doporučení pro dávkování není určeno pro předčasně narozené děti, tj. narozené v postkoncepčním věku pod 36 týdnů. Pro tyto pacienty, u kterých může být z důvodu nevyzrálosti fyziologických funkcí zapotřebí odlišné dávkování, je doposud dostupné nedostatečné množství údajů.

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Prevence během epidemie chřipky nebyla u dětí ve věku 0-12 měsíců hodnocena.

Instrukce pro přípravu v případě nouze viz bod 6.6.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Zhoršená funkce jater*

U pacientů s jaterní dysfunkcí není třeba žádná úprava dávkování jak pro léčbu, tak pro prevenci chřipky. U pediatrických pacientů s jaterní poruchou nebyly provedeny žádné studie.

### *Zhoršená funkce ledvin*

**Léčba chřipky:** U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro léčbu</b>
> 60 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) dvakrát denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednorázová dávka

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

**Prevence chřipky:** U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro prevenci</b>
> 60 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) každý druhý den
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé druhé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou týdně

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

Vzhledem k nedostatečným klinickým údajům u dětí (ve věku 12 let a mladších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

### *Starší pacienti*

Není třeba žádná úprava dávkování, v případě, že se u nich nevyskytuje středně závažné nebo závažné postižení ledvin.

### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

U pacientů s oslabeným imunitním systémem byla hodnocena delší sezónní profylaxe chřipky po dobu až 12 týdnů (viz body 4.4, 4.8. a 5.1).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Pacienti, kteří nejsou schopni polykat tobolky, mohou dostávat odpovídající dávky přípravku Tamiflu suspenze.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Oseltamivir je účinný pouze u onemocnění způsobeného virem chřipky. Neexistuje žádný důkaz o účinnosti přípravku u jakéhokoli jiného onemocnění způsobeného infekčním agens jiným než jsou viry chřipky (viz bod 5.1).

Tamiflu není náhradou vakcinace proti chřipce. Použití přípravku Tamiflu nesmí ovlivnit zhodnocení jedinců pro každoroční očkování proti chřipce. Ochrana proti chřipce při užití Tamiflu trvá pouze po dobu podávání přípravku Tamiflu. Přípravek Tamiflu má být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci. Citlivost cirkulujících virových kmenů chřipky na oseltamivir byla prokázána jako vysoce proměnlivá (viz bod 5.1). Z tohoto důvodu mají předepisující lékaři při rozhodování, zda použít přípravek Tamiflu, vzít v úvahu poslední dostupné informace týkající se vzorců citlivosti současně cirkulujících virů na oseltamivir.

#### Souběžné závažné onemocnění

Nejsou k dispozici informace o bezpečnosti a účinnosti oseltamiviru u pacientů, jejichž zdravotní stav z důvodů jakékoli nemoci je natolik vážný, že vyžaduje okamžitou hospitalizaci.

#### Pacienti se sníženou funkcí imunitního systému

Účinnost oseltamiviru při léčbě nebo profylaxi chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyla jednoznačně stanovena (viz bod 5.1).

#### Kardiální/respirační onemocnění

Účinnost oseltamiviru při léčbě pacientů s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s respiračním onemocněním nebyla stanovena. Nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci komplikací při srovnání skupin pacientů léčených přípravkem a placebem (viz bod 5.1).

#### Pediatrická populace

Žádné údaje, na základě kterých by bylo možné stanovit doporučení pro dávkování u nedonošených dětí (< 36 týdnů postkoncepčního věku), zatím nejsou k dispozici.

#### Závažné poškození ledvin

U dospívajících (ve věku 13 až 17 let) a dospělých pacientů se závažným poškozením ledvin je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí (ve věku 1 roku nebo starších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

#### Neuropsychiatrické příhody

Neuropsychiatrické příhody byly hlášeny v průběhu podávání přípravku Tamiflu pacientům s chřipkou, především pak u dětí a dospívajících. Tyto příhody byly také zaznamenány pacienty s chřipkou, kterým nebyl oseltamivir podáván. Pacienti by měli být pozorně sledováni, pokud jde o změny chování, a u každého pacienta by měl být pečlivě zvážen poměr rizik a prospěchu pokračující léčby (viz bod 4.8).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické vlastnosti oseltamiviru, jako je nízká vazba na bílkoviny a metabolismus nezávislý na systému CYP450 a glukuronidázovém systému (viz bod 5.2) naznačují, že klinicky významné lékové interakce skrze tyto mechanismy jsou nepravděpodobné.

##### Probenecid

Úprava dávky v případě, že přípravek je současně podáván s probenecidem, není nutná u pacientů s normální funkcí ledvin. Současné podávání probenecidu, účinného inhibitoru aniontové renální tubulární sekrece, vede k přibližně dvojnásobnému zvýšení expozice vůči aktivnímu metabolitu oseltamiviru.

##### Amoxicilin

Oseltamivir nemá kinetické interakce s amoxicilinem, který je vylučován stejnou cestou, což naznačuje slabou interakci oseltamiviru s tímto systémem.

##### Vylučování ledvinami

Klinicky významné lékové interakce v důsledku kompetice o renální tubulární sekreci jsou nepravděpodobné vzhledem ke známé bezpečnosti šíří většiny těchto látek, charakteru eliminace účinného metabolitu (glomerulární filtrace a aniontová tubulární sekrece) a exkreční kapacitě vylučovacích cest. Zvýšená pozornost je nicméně doporučena v případě, že s oseltamivirem jsou užívány společně vylučované látky s úzkým terapeutickým rozmezím (např. chlorpropamid, metotrexát, fenylbutazon).

##### Další informace

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce oseltamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem, antacidy (hydroxidy hořčíku a hliníku a uhličitany vápníku), rimantadinem nebo warfarinem (u pacientů stabilních na warfarinu a bez chřipky).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Vzhledem k tomu, že doposud nebyly prováděny žádné kontrolované klinické studie týkající se podávání oseltamiviru těhotným ženám, jsou k dispozici pouze omezené údaje z hlášení po uvedení léku na trh a z retrospektivních observačních hlášení o bezpečnosti. Tyto údaje společně s výsledky studií u zvířat nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý vliv na těhotenství, embryonální/fetální nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Těhotné ženy mohou užívat Tamiflu po zvážení dostupných informací o bezpečnosti, patogenitě cirkulujících virových kmenů chřipky a zdravotního stavu těhotné ženy.

##### Kojení

Oseltamivir a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány do mléka kojících samic potkanů. Jsou k dispozici velmi omezené informace o kojených dětech, jejichž matky užívaly oseltamivir a údaje týkající se vylučování oseltamiviru do mateřského mléka. Omezené množství údajů prokázalo, že oseltamivir a jeho aktivní metabolit byly detekovány v mateřském mléce, avšak jejich hladiny byly nízké, což by znamenalo subterapeutickou dávku pro kojence. Vezmeme-li v úvahu tyto informace, patogenitu cirkulujícího virového kmenu chřipky a zdravotní stav kojící ženy, může být zváženo podání oseltamiviru v případě zřejmého prospěchu pro kojící matku.

##### Fertilita

Na základě preklinických údajů není prokázáno, že přípravek Tamiflu má jakýkoli vliv na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 6049 dospělých/dospívajících a 1473 pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Tamiflu nebo placebo k léčbě chřipky a na údajích od 3990 dospělých/dospívajících a 253 pediatrických pacientů dostávajících přípravek Tamiflu nebo placebo/žádná léčba k profylaxi chřipky v klinických studiích. Kromě toho byl přípravek Tamiflu nebo placebo podáván k profylaxi chřipky 475 pacientům s oslabeným imunitním systémem (včetně 18 dětí, z nichž 10 dostávalo přípravek Tamiflu a 8 placebo).

U dospělých/dospívajících byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky nauzea a zvracení a ve studiích prevence pak nauzea. Většina těchto nežádoucích účinků byla zaznamenána jako ojedinělá událost první nebo druhý den léčby a odezněla spontánně během 1-2 dní. U dětí bylo nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem zvracení. U většiny pacientů nevedly tyto nežádoucí účinky k přerušení léčby přípravkem Tamiflu.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh: anafylaktické a anafylaktoidní reakce, poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka), angioneurotický edém, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, gastrointestinální krvácení a neuropsychiatrické poruchy. (Co se týče neuropsychiatrických poruch viz bod 4.4)

### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou rozděleny do následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Nežádoucí účinky jsou zařazené do odpovídajících kategorií v tabulkách podle dat shromážděných z klinických studií.

### *Léčba a prevence chřipky u dospělých a dospívajících:*

Nežádoucí účinky, které se ve studiích hodnotících léčbu a prevenci u dospělých/dospívajících při doporučené dávce (75 mg 2x denně po dobu 5 dnů k léčbě a 75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů k profylaxi) objevovaly nejčastěji, jsou shrnuty v Tabulce 1.

Bezpečnostní profil zaznamenaný u pacientů, kteří dostávali doporučenou dávku přípravku Tamiflu k profylaxi (75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů), byl kvalitativně podobný bezpečnostnímu profilu, který byl pozorován v léčebných studiích, navzdory delšímu trvání podávání přípravku ve studiích profylaxe.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Bronchitida, Herpes simplex, Nazofaryngitida, Infekce horních cest dýchacích, Sinusitida		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Reakce přecitlivělosti	Anafylaktické reakce, Anafylaktoidní reakce
<b>Psychiatrické poruchy</b>				Agitovanost, Abnormální chování, Úzkost, Zmatenost, Bludy, Delirium, Halucinace, Noční můry, Sebepoškozování
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Insomnie	Změněná míra vědomí, Křeče	
<b>Poruchy oka</b>				Porucha zraku
<b>Srdeční poruchy</b>			Srdeční arytmie	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, Bolest v krku, Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea	Zvracení, Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie		Gastrointestinální krvácení, Hemoragická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Zvýšené jaterní enzymy	Fulminantní hepatitida, Selhání jater, Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			Ekzém, Dermatitida, Vyrážka, Kopřivka	Angioneurotický edém, Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Bolest, Závratě (včetně vertiga), Únava, Pyrexie, Bolest končetiny		

### Léčba a prevence chřipky u dětí:

Klinických studií hodnotících oseltamivir podávaný k léčbě chřipky se účastnilo celkem 1473 dětí (včetně jinak zdravých dětí ve věku 1-12 let a dětí s astmatem ve věku 6-12 let). Z těchto dětí 851 dětí dostávalo léčbu oseltamivirem pomocí suspenze. Celkem 158 dětí dostávalo doporučenou dávku přípravku Tamiflu jednou denně ve studii postexpoziční profylaxe v domácím prostředí (n = 99), 6týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi (n = 49) a 12týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi u subjektů s oslabeným imunitním systémem (n = 10).

Tabulka 2 udává nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

**Tabulka 2** Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu pro léčbu a prevenci chřipky u dětí (dávkování na základě věku/tělesné hmotnosti [30 mg až 75 mg jednou denně])

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Otitis media		
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy		
<b>Poruchy oka</b>		Konjunktivitida (včetně zarudnutí oka, sekrece z oka a bolesti oka)		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Bolest ucha	Onemocnění bubínku	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel, Nazální kongesce	Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Zvracení	Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie, Nauzea		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Dermatitida (včetně alergické a atopické dermatitidy)	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému*

Chřipka může být spojená s různými neurologickými a behaviorálními příznaky, které mohou zahrnovat příhody, jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, které v některých případech mohou končit úmrtím. Tyto příhody se mohou objevit na pozadí encefalitidy nebo encefalopatie, ale mohou se objevit i bez zřejmého závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří dostávali přípravek Tamiflu, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny křeče a delirium (včetně příznaků, jako jsou změněná míra vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry), které v ojedinělých případech vedly k sebepoškozování nebo úmrtí. Tyto příhody byly hlášeny primárně mezi pediatrickými a dospívajícími pacienty a často měly náhlý nástup a rychlý průběh. Podíl přípravku Tamiflu na těchto příhodách není znám. Tyto neuropsychiatrické příhody byly rovněž hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří přípravek Tamiflu neužívali.



### *Poruchy jater a žlučových cest*

Poruchy jater a žlučových cest, včetně hepatitidy a zvýšených jaterních enzymů, u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnují fatální fulminantní hepatitidu/selhání jater.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace (děti mladší než jeden rok)*

Ve dvou studiích, které si kladly za cíl charakterizovat farmakokinetiku, farmakodynamiku a bezpečnost léčby oseltamivirem u 135 dětí prokazatelně infikovaných chřipkovým virem a mladších jednoho roku, byl bezpečnostní profil podobný v jednotlivých věkových kohortách. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly zvracení, průjem a opruzeniny (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro předčasně narozené děti v postkoncepčním věku pod 36 týdnů.

Dostupné informace o bezpečnosti podávání oseltamiviru na léčbu chřipky dětem mladším než jeden rok, získané z prospektivních a retrospektivních pozorovacích klinických studií (kterých se zúčastnilo více než 2 400 dětí této věkové kategorie), a na základě průzkumu epidemiologických databází a hlášení po uvedení léku na trh, naznačují, že bezpečnostní profil u dětí mladších než jeden rok je podobný stanovenému bezpečnostnímu profilu u dětí ve věku jednoho roku a starších.

#### *Starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo s chronickým respiračním onemocněním*

Populace pacientů zahrnutá ve studiích hodnotících léčbu chřipky je složená z jinak zdravých dospělých/dospívajících a „rizikových“ pacientů (pacienti s vyšším rizikem rozvoje komplikací v souvislosti s chřipkou, např. starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce nebo respiračním onemocněním). Bezpečnostní profil u „rizikových“ pacientů byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dospělých/dospívajících.

#### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

Ve 12týdenní studii profylaxe u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let a starších, byl bezpečnostní profil u 238 pacientů, kteří dostávali oseltamivir, konzistentní s tím, který byl dříve pozorovaný v klinických studiích hodnotících profylaxi přípravkem Tamiflu.

#### *Děti s preexistujícím astma bronchiale*

Profil nežádoucích účinků u dětí s preexistujícím astma bronchiale byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dětí.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování přípravkem Tamiflu bylo hlášeno z klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

Nežádoucí příhody hlášené po předávkování byly charakterem a distribucí podobné těm, které byly pozorovány při podávání terapeutických dávek přípravku Tamiflu a které jsou popsány v bodě 4.8 Nežádoucí účinky.

Není známo žádné specifické antidotum.

### Pediatrická populace

Předávkování bylo častěji hlášeno u dětí než u dospělých a dospívajících. Přípravě perorální suspenze přípravku Tamiflu a podávání přípravků Tamiflu dětem je třeba věnovat pečlivou pozornost.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory neuraminidázy ATC kód: J05AH02

Osetamivir fosfát je prolék účinného metabolitu (oseltamivir karboxylát). Účinný metabolit je selektivní inhibitor enzymů neuraminidázy chřipkového viru, což jsou glykoproteiny nacházející se na povrchu viru. Aktivita virového enzymu neuraminidázy je důležitá jak pro průnik viru do dosud neinfikovaných buněk, tak pro uvolnění již dříve zformovaných virových částic z infikovaných buněk a pro následné rozšíření infekčního viru v těle.

Osetamivir karboxylát inhibuje *in vitro* neuraminidázu viru chřipky typu A i typu B. Osetamivir fosfát *in vitro* inhibuje infekci virem chřipky a jeho replikaci. Osetamivir podaný perorálně inhibuje replikaci viru chřipky typu A i B a jejich patogenní potenciál *in vivo* na zvířecích modelech chřipkové infekce při antivirové expozici podobné expozici, jaké je dosaženo u člověka při dávce 75 mg dvakrát denně.

Antivirová aktivita oseltamiviru vůči virům chřipky typu A a B byla podpořena experimentálními provokačními studii u zdravých dobrovolníků.

Hodnoty IC<sub>50</sub> neuraminidázy pro oseltamivir u klinických izolátů viru chřipky typu A se pohybovaly v rozmezí od 0,1 nM do 1,3 nM, pro izoláty virů chřipky typu B je tato hodnota 2,6 nM. Vyšší hodnoty IC<sub>50</sub> u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

#### Klinické studie

##### *Léčba chřipkové infekce*

Indikace je založena na klinických studiích běžně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A.

Osetamivir je účinný pouze u onemocnění způsobených chřipkovými viry. Statistické analýzy jsou proto uvedeny pouze pro pacienty infikované viry chřipky. V souhrnu populace z léčebné studie, která zahrnovala jak pacienty infikované, tak i neinfikované (ITT), byla primární účinnost léčby redukována proporcionálně k počtu neinfikovaných pacientů. V souhrnné skupině všech léčených jedinců byla infekce chřipky potvrzena u 67 % zařazených pacientů (rozmezí 46 % až 74 %). 64 % starších jedinců bylo infikováno viry chřipky, 62 % jedinců s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s onemocněním dýchacího ústrojí bylo infikováno viry chřipky. Ve všech klinických studiích III. fáze byli pacienti zařazováni pouze v období, kdy chřipka cirkulovala v místní populaci.

*Dospělí a dospívající ve věku 13 let a více:* Pacienti byli shledáni vhodnými pro zařazení do studií, pokud do 36 hodin nahlásili nástup příznaků typických pro chřipku, měli horečku  $\geq 37,8$  °C, která byla doprovázena alespoň jedním z respiračních příznaků (kašel, nazální příznaky nebo zduřený krk) a nejméně jedním systémovým příznakem (myalgie, zimnice/pocení, malátnost, únava nebo bolest hlavy). Ve výsledcích souhrnné analýzy dat od všech dospělých pacientů a dospívajících zařazených do léčebných klinických studií (N=2413) a užívajících oseltamivir v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů se snížil medián trvání onemocnění chřipkou přibližně o jeden den z hodnoty 5,2 dnů (95 % CI 4,9-5,5 dnů) v placebové skupině na hodnotu 4,2 dny (95 % CI 4,0-4,4 dny;  $p \leq 0,0001$ ).

Počet pacientů, u kterých došlo v průběhu léčby k rozvoji specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky, byl snížen z 12,7 % (135/1063) v placebové skupině na 8,6 % (116/1350) ve skupině pacientů léčené oseltamivirem ( $p = 0,0012$ ).

Léčba chřipky u vysoce rizikových skupin pacientů: Medián trvání onemocnění chřipkou u starších pacientů ( $\geq 65$  let) a u pacientů s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním léčených oseltamivirem v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů nebyl významně snížen. Celkové trvání horečky bylo sníženo o jeden den ve skupině léčené oseltamivirem. U starších pacientů infikovaných virem chřipky oseltamivir významně snížil incidenci specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) léčených antibiotiky z 19 % (52/268) v placebové skupině na 12 % (29/250) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,0156$ ).

U pacientů infikovaných virem chřipky s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním byla hodnota kombinované incidence komplikací onemocnění dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky 17 % (22/133) v placebové skupině a 14 % (16/118) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,5976$ ).

Léčba chřipky u dětí: Ve studii s jinak zdravými dětmi (u 65 % prokázaná infekce viry chřipky) ve věku od 1 roku do 12 let (průměrný věk 5,3 let), které měly horečku ( $\geq 37,8$  °C) doprovázenou kašlem nebo rýmou, bylo 67 % dětí infikováno virem chřipky typu A a 33 % virem chřipky typu B. Léčba oseltamivirem, která byla zahájena do 48 hodin po nástupu příznaků chřipky, významně snížila čas nezbytný k dosažení stavu bez nemoci (definovaný jako současný návrat k normálnímu zdraví a aktivitám, spojený s úlevou od horečky, kašle a rýmy) o 1,5 dne (95 % CI 0,6-2,2 dne;  $p < 0,0001$ ) ve srovnání se skupinou na placebo. Oseltamivir snížil incidenci akutní otitis media z 26,5 % (53/200) v placebové skupině na 16 % (29/183) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,013$ ).

Druhá studie byla provedena u 334 dětí s astmatem ve věku od 6 do 12 let, z nichž u 53,6 % byla prokázaná infekce viry chřipky. Ve skupině léčené oseltamivirem nebyl medián trvání onemocnění významně snížen. V šestém dni (poslední den léčby) se hodnota FEV<sub>1</sub> zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ( $p = 0,0148$ ) ve skupině na placebo.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tamiflu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě chřipky. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Indikace u dětí mladších než 1 rok je založena na extrapolaci dat účinnosti od starších dětí a doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém modelování dat (viz bod 5.2).

Léčba chřipky typu B: V populaci, u které byla prokázaná chřipka, bylo celkově 15 % infikováno virem chřipky typu B, přičemž tato hodnota kolísá od 1 do 33 % v různých studiích. Medián trvání onemocnění u osob infikovaných virem chřipky typu B se nelišil významně mezi léčenými skupinami v jednotlivých klinických studiích. Data získaná u 504 osob infikovaných virem chřipky typu B byla sdružena ze všech klinických studií pro účely analýzy. Oseltamivir zkrátil čas nezbytný ke zmírnění všech příznaků o 0,7 dne (95 % CI 0,1-1,6 dne,  $p = 0,022$ ), a dobu trvání horečky ( $\geq 37,8$  °C), kašle a rýmy o jeden den (95 % CI 0,4-1,7 dne,  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem.

#### *Prevence chřipky*

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytujícího chřipkového onemocnění byla prokázaná ve studii postexpoziční prevence chřipky v domácnostech a ve dvou studiích sezónní prevence. Primárním parametrem účinnosti ve všech těchto studiích byla incidence laboratorně potvrzené chřipky. Protože virulence chřipkové epidemie je nepředvídatelná a liší se v různých oblastech a během různých období, počet léčených osob (NNT) nutný k prevenci jednoho případu onemocnění chřipkou se liší.

Prevence po styku s chřipkovým onemocněním: Ve studii prevence po kontaktu s chřipkovým onemocněním (12,6 % osob očkovaných proti chřipce) byla prevence oseltamivirem v dávce 75 mg jednou denně zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků chřipky u nemocné osoby, a trvala sedm dnů. Chřipka byla potvrzena u 163 z celkového počtu 377 nemocných osob. Oseltamivir významně snížil incidenci klinického onemocnění chřipkou u osob po kontaktu s potvrzeným případem chřipky z počtu 24/200 (12 %) případů ve skupině na placebo na 2/205 (1 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Počet osob vyžadujících léčbu (NNT) po

kontakty s potvrzenými případy chřipky byl 10 (95 %, CI 9-12) a v celé populaci 16 (95 %, CI 15-19) (ITT), bez ohledu na fázi onemocnění u nemocné osoby.

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytující chřipky byla potvrzena v postexpoziční studii prevence v domácnostech, která zahrnovala dospělé, adolescenty a děti ve věku 1 až 12 let, a to jak případy onemocnění, tak kontakty v rodině. Primárním parametrem účinnosti byla v této studii incidence laboratorně potvrzeného klinického onemocnění chřipkou u členů domácnosti. Profylaxe oseltamivirem trvala po dobu 10 dnů. V celkové populaci byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky u členů domácností 20 % (27/136) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 7 % (10/135) ve skupině, které byl oseltamivir preventivně podáván (62,7 % snížení [95 % CI 26,0-81,2;  $p = 0,0042$ ]). U členů domácnosti, kde se vyskytla laboratorně potvrzená chřipka, byla incidence chřipky 26 % (23/89) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 11 % (9/84) ve skupině, kde byl oseltamivir podáván (58,5 % snížení [95 % CI 15,6-79,6;  $p = 0,0114$ ]).

Podle vybrané analýzy ve skupině dětí ve věku od 1 roku do 12 let byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky výrazně snížena z 19 % (21/111) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, na 7 % (7/104) ve skupině, kde byl oseltamivir preventivně podáván (64,4 % snížení [95 % CI 15,8-85,0;  $p = 0,0188$ ]). V této studii u dětí, které ve výchozím bodě studie již nešířily virus, se incidence laboratorně potvrzené chřipky snížila z 21 % (15/70) ve skupině, která nedostávala preventivní léčbu, na 4 % (2/47) ve skupině, která byla preventivně léčena (80,1 % snížení [95 % CI 22,0-94,9;  $p = 0,0206$ ]). Hodnota NNT pro celkovou pediatrickou populaci byla 9 (95 % CI 7-24), zatímco ve veškeré populaci (ITT) a v pediatrické skupině, jejíž členové byli v přímém kontaktu s prokázanými případy chřipky (ITTII) byla tato hodnota 8 (95 % CI 6, horní limit není odhadnutelný).

*Prevence v době výskytu chřipkové epidemie v populaci:* V souhrnné analýze dvou dalších klinických studií provedených u neočkovaných a jinak zdravých dospělých oseltamivir podávaný v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6ti týdnů významně snížil incidenci klinického chřipkového onemocnění z 25/519 (4,8 %) případů ve skupině na placebo na 6/520 (1,2 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (76% pokles [95 % CI 1,6-5,7;  $p = 0,0006$ ]) v době propuknutí chřipky v populaci. Hodnota NNT v této studii byla 28 (95 %, CI 24-50).

Ve studii u starších pacientů žijících v domech s pečovatelskou službou, ve které 80 % zařazených osob bylo očkováno v sezóně provedení studie, oseltamivir v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6 týdnů významně snížil incidenci klinicky potvrzené chřipky z 12/272 (4,4 %) případů ve skupině na placebo na 1/276 (0,4 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92% pokles [95 % CI 1,5-6,6;  $p = 0,0015$ ]). Hodnota NNT v této studii byla 25 (95 % CI 23-62).

*Profylaxe chřipky u pacientů s oslabeným imunitním systémem:* Byla provedena dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie na sezónní prevenci chřipky u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, (388 pacientů po transplantaci solidních orgánů [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 pacientů po transplantaci kmenových hemopoetických buněk [43 placebo; 44 oseltamivir;], žádný pacient s dalšími stavy snižujícími imunitu), včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let. Primárním cílovým ukazatelem v této studii byla incidence laboratorně potvrzené klinické chřipky podle zjištěné virové kultury a/nebo čtyřnásobného vzestupu protilátek HAI. Incidence laboratorně potvrzené, klinické chřipky byl 2,9 % (7/238) ve skupině, kde bylo podáváno placebo, a 2,1 % (5/237) ve skupině léčené oseltamivirem (95 % CI -2,3 % – 4,1 %;  $p = 0,772$ ).

Specifické studie ke zjištění snížení rizika komplikací onemocnění nebyly zatím provedeny.

#### *Rezistence na oseltamivir*

*Klinické studie:* Riziko vzniku virů chřipky se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěné rezistence na oseltamivir byly zkoumány v průběhu klinických studií podporovaných firmou Roche. Všichni pacienti, u kterých bylo prokázáno nosičství viru rezistentního na oseltamivir, byli dočasnými nosiči a překonali infekci normálně a bez klinického zhoršení.

Populace pacientů	Pacienti s rezistentními mutacemi (%)	
	Fenotyp*	Geno- a fenotyp*
Dospělí a dospívající	4/1 245 (0,32 %)	5/1 245 (0,4 %)
Děti (1 - 12 let)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\* Úplná genotypizace nebyla provedena ve všech studiích.

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po léčbě chřipkového onemocnění v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní) u pacientů s normálním imunitním systémem. V průběhu 12týdenní studie profylaxe u pacientů s oslabeným imunitním systémem nebyla rezistence zaznamenána.

Údaje z klinických studií a sledování: Přírozené mutace spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru byly detekovány ve virech chřipky A a B izolovaných od pacientů, kteří nebyli vystaveni oseltamiviru. Rezistentní kmeny byly také izolovány jak od pacientů s normálním, tak i oslabeným imunitním systémem, kteří byli léčeni oseltamivirem. U pacientů s oslabeným imunitním systémem a malých dětí je v průběhu léčby vyšší riziko vývoje virů rezistentních na oseltamivir.

Bylo zjištěno, že viry rezistentní na oseltamivir, které byly izolovány od pacientů léčených oseltamivirem a laboratorní kmeny virů chřipky rezistentní na oseltamivir, obsahují mutace neuraminidázy N1 a N2. Rezistentní mutace mají tendenci být specifickým subtypem viru. Rezistence spojovaná s mutací H275Y u sezónních kmenů H1N1 se rozšířila od roku 2007. Citlivost na oseltamivir a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně i geograficky. V roce 2008 byla substituce H275Y nalezena u > 99 % cirkulujících izolátů chřipky H1N1 v Evropě. V roce 2009 byla chřipka H1N1 („prasečí chřipka“) téměř jednotně na oseltamivir citlivá, pouze se sporadickými hlášeními týkajícími se rezistence ve spojení jak s léčebným, tak profylaktickým režimem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecné informace

#### *Absorpce*

Po perorálním podání oseltamivir fosfátu (proléčiva) je oseltamivir rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a je extenzivně přeměňován převážně jaterními esterázami na účinný metabolit (oseltamivir karboxylát). Nejméně 75 % perorální dávky se dostává do systémové cirkulace ve formě účinného metabolitu. Expozice proléku je menší než 5 % ve srovnání s účinným metabolitem. Plazmatické koncentrace proléku i jeho účinného metabolitu jsou proporcionalní ve vztahu k dávce a nejsou ovlivněny současným příjmem potravy.

#### *Distribuce*

Průměrný distribuční objem oseltamivir karboxylátu za rovnovážného stavu je u člověka přibližně 23 litrů, což představuje objem ekvivalentní extracelulární tělesné tekutině. Protože aktivita neuraminidázy je extracelulární, oseltamivir karboxylát se dostává do všech klíčových míst chřipkové infekce.

Vazba oseltamivir karboxylátu na lidské plazmatické proteiny je zanedbatelná (přibližně 3 %).

#### *Biotransformace*

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibitorem nejvýznamnějších izoforem cytochromu P450, jak prokázaly *in vitro* studie. Žádné konjugáty fáze 2 každé z obou složek nebyly identifikovány *in vivo*.

#### *Eliminace*

Absorbovaný oseltamivir je primárně (> 90 %) eliminován přeměnou na oseltamivir karboxylát. Ten není dále metabolizován a je vylučován močí. Vrcholové plazmatické koncentrace oseltamivir karboxylátu klesají s biologickým poločasem od 6 do 10 hodin u většiny osob. Účinný metabolit je

kompletně vylučován renální exkrecí. Renální clearance (18,8 l/hod) překračuje rychlost glomerulární filtrace (7,5 l/hod), což naznačuje, že se na vylučování podílí kromě glomerulární filtrace i tubulární sekrece. Méně než 20 % perorálně podané radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Děti mladší než 1 rok: Farmakokinetika, farmakodynamika a bezpečnost přípravku Tamiflu byly hodnoceny ve dvou nekontrolovaných otevřených klinických studiích, do kterých byly rovněž zařazeny děti infikované chřipkovým virem a mladší jednoho roku (n=135). Rychlost clearance aktivního metabolitu, korigovaná na tělesnou hmotnost, se snižovala s věkem nižším než 1 rok. Míra expozice vůči metabolitu rovněž více kolísala u nejmladších dětí. Dostupné údaje naznačují, že míra expozice po dávce 3 mg/kg u dětí ve věku 0-12 měsíců, rezultuje v expozici vůči proléčivu a metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů účinná s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých při použití schválené dávky (viz body 4.1 a 4.2). Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s již prověřeným bezpečnostním profilem dokumentovaným u starších dětí.

Nejsou k dispozici žádné údaje o postexpoziční prevenci chřipky u dětí mladších než 1 rok. Prevence během epidemie chřipky v populaci nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

Děti ve věku 1 roku nebo starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 16 let ve farmakokinetické studii po podání jedné dávky. Farmakokinetika po opakovaném podávání oseltamiviru byla studována u malého počtu dětí zařazených do klinické studie účinnosti léčby. U mladších dětí je clearance proléku i jeho aktivního metabolitu rychlejší než u dospělých, což má za následek nižší expozici vůči dané dávce podané v mg/kg. Dávka 2 mg/kg podaného oseltamiviru vede k expozici vůči oseltamivir karboxylátu srovnatelné s hodnotami dosaženými u dospělých, kteří užili jednorázovou dávku 75 mg (přibližně 1 mg/kg). Farmakokinetika oseltamiviru u dětí a dospívajících ve věku 12 let nebo starších je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

#### *Starší pacienti*

Expozice účinnému metabolitu v rovnovážném stavu byla u starších pacientů (ve věku 65 až 78 let) o 25 až 35 % vyšší než u dospělých pacientů mladších 65 let při užívání srovnatelných dávek. Biologické poločasy zjištěné u starších pacientů byly podobné poločasům zjištěným u mladších dospělých pacientů. Na základě dostupných údajů o expozici přípravku a jeho snášlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů se středně závažnou nebo závažnou (clearance kreatininu nižší než 60 ml/min) poruchou renálních funkcí (viz bod 4.2).

#### *Poškození ledvin*

Podávání 100 mg oseltamivir fosfátu 2krát denně po dobu pěti dnů pacientům s různým stupněm renálního poškození prokázalo, že expozice vůči oseltamivir karboxylátu je nepřímo úměrná snižující se renální funkci. Informace o dávkování viz bod 4.2.

#### *Poškození jater*

Na základě studií *in vitro* lze odvodit, že není pravděpodobná významně zvýšená expozice vůči oseltamiviru ani významně snížená expozice účinnému metabolitu u pacientů s jaterním poškozením (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Preklinické údaje získané v rámci konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podávání a genotoxicity neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro lidskou populaci. Výsledky konvenčních studií kancerogenity provedené u hlodavců naznačily tendenci zvýšené incidence některých tumorů typických pro studijní druhy hlodavců v závislosti na dávce. Bereme-li v úvahu meze expozice ve vztahu k očekávané expozici při použití u lidí, neovlivňují tato zjištění poměr rizika a prospěchu léčby přípravkem Tamiflu v rámci schválených terapeutických indikací.

Studie teratogenity byly provedeny u potkanů a králíků v dávkách do 1 500 mg/kg/den a 500 mg/kg/den. Žádné účinky na vývoj plodu nebyly pozorovány. Studie fertility u potkanů v dávkách do 1 500 mg/kg/den neprokázaly žádné nežádoucí účinky na obě pohlaví. Ve studiích ovlivnění prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byla zjištěna prodloužená doba vrhnutí při podání dávek 1 500 mg/kg/den; bezpečné rozmezí mezi expozicí u lidí a nejvyšší dávkou, která neměla žádný účinek (500 mg/kg/den) u potkanů představuje 480ti násobek pro oseltamivir a 44ti násobek pro jeho účinný metabolit. Expozice plodu u potkanů a králíků představovala zhruba 15 až 20 % expozice pro matku.

U kojících samic potkanů byl oseltamivir a jeho účinný metabolit vylučován do mateřského mléka. Omezené údaje naznačují, že oseltamivir a aktivní metabolit jsou vylučovány do lidského mléka. Extrapolací dat získaných na zvířatech lze získat odhad vylučování u člověka v množství 0,01 mg oseltamiviru/den a 0,3 mg účinného metabolitu/den.

Potenciál pro senzitivizaci kůže po oseltamiviru byl pozorován u morčat v rámci "testu maximalizace". Přibližně u 50 % zvířat léčených účinnou látkou v chemicky čisté podobě, byl pozorován erytém. Byla rovněž pozorována reverzibilní iritace očí u králíků.

Zatímco podávání velmi vysokých jednotlivých perorálních dávek oseltamivir-fosfátu, až do nejvyšší testované dávky (1310 mg/kg) nemělo na dospělé potkany žádné nežádoucí účinky, stejné dávky u mladých 7-denních mláďat potkanů způsobují toxicitu, včetně uhynutí. Tyto účinky byly pozorovány u dávek 657 mg/kg a vyšších. U dávek 500 mg/kg nebyly žádné nežádoucí účinky pozorovány a to ani u chronické léčby (500 mg/kg/den podávané od 7 do 21 dní po vrhu).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tobolek*

Předbobtnalý škrob (odvozený od kukuřičného škrobu)

Mastek

Povidon

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-stearyl-fumarát

#### *Obal tobolek*

Želatina,

Černý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

#### *Inkoust pro potisk*

Šelak

Oxid titaničitý (E171)

FD a C modrý 2 (indigokarmín, E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

7 let

#### Uchovávání suspenze připravené v lékárně

Doba použitelnosti 10 dnů, pokud je uchovávána při teplotě do 25 °C.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání suspenze připravené v lékárně viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Trikompozitní blistr (PVC/PE/PVDC, zatavený hliníkovou fólií).  
Velikost balení 10 tobolek.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

##### Příprava v případě nouze

*Pokud přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi není k dispozici*

Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu pro perorální suspenzi (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají obtíže polykat tablety nebo u kterých jsou nutné nižší dávky. V případě, že není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi, může lékárník namíchat suspenzi (6 mg/ml) z přípravku Tamiflu tablety nebo pacienti si mohou připravit suspenzi z tobolek doma.

Je třeba dát přednost přípravě v lékárně před přípravou doma. Podrobné informace o přípravě doma lze nalézt v příbalové informaci přípravku Tamiflu tablety v bodě „Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu“.

Pro podávání suspenze připravené v lékárně, stejně jako pro postupy zahrnuté v domácí přípravě, je nutné mít injekční stříkačky odpovídajícího objemu a označení. V obou případech je vhodné na injekčních stříkačkách nejprve označit správné objemy.

##### Lékařenský postup přípravy

#### **Suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravená z tobolek v lékárně**

*Dospělí, dospívající a děti ve věku 1 roku nebo starší, kteří nejsou schopni polykat celé tablety*

Tento postup popisuje přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml, která poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi o koncentraci 6 mg/ml z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku.

Za prvé, vypočtete celkový objem potřebný pro smíchání a přípravu dávky pro jednotlivého pacienta na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe. Celkový požadovaný objem se určuje podle tělesné hmotnosti každého pacienta, jak je znázorněno v tabulce níže. Odebrání přesného objemu k přípravě až 10 dávek včetně ztrát (odebrání 2 léčebných dávek denně po dobu 5 dnů), je vyznačeno v posledním sloupci níže uvedené tabulky:



**Objem suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně podle tělesné hmotnosti pacienta**

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Nejsou zahrnuty ztráty při odměřování	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Jsou zahrnuty ztráty při odměřování
10 kg až 15 kg	50 ml	60 ml nebo 75 ml*
> 15 kg až 23 kg	75 ml	90 ml nebo 100 ml*
> 23 kg až 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (nebo 150 ml)*

\* Záleží na použité síle tobolky.

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše) suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně, jak ukazuje tabulka níže:

**Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu výsledné suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně**

Celkový objem výsledné suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	8 tobolek (360 mg)	12 tobolek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	74 ml
90 ml	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	12 tobolek (540 mg)	18 tobolek (540 mg)	89 ml
100 ml	8 tobolek (600 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	20 tobolek (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 tobolek (750 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	25 tobolek (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 tobolek (825 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	136 ml

\* Neexistuje žádná kombinace sil tobolek, která umožňuje dosažení této cílové koncentrace; proto, prosím, použijte tobolku jiné síly.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml z tobolek Tamiflu:

1. Do skleněné kádinky vhodné velikosti nalijte uvedené množství vody obsahující natrium-benzoát 0,05 % w/v jako konzervační prostředek.
2. Otevřete uvedené množství tobolek přípravku Tamiflu a obsah každé tobolky vysypejte přímo do skleněné kádinky s vodou s konzervačním prostředkem.
3. Vhodným nástrojem míchejte po dobu 2 minut.  
(Poznámka: Lék, oseltamivir-fosfát, se ve vodě rychle rozpouští. Suspenze je způsobená přítomností některých pomocných látek z tobolek přípravku Tamiflu, které jsou nerozpustné).

4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
6. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.  
(Poznámka: Tuto složenou suspenzi je třeba před podáním jemně protřepat, aby se minimalizovala tendence k zadržování vzduchu).
7. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývající materiál musí být po ukončení léčby zlikvidován. Je doporučeno zajistit tuto informaci buď připojením dodatečného štítku na lahvičku, nebo doplněním instrukcí na lékárnickém informačním štítku.
8. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami uchovávání (viz bod 6.3).

Umístěte na lahvičku lékárenský štítek (etiketu), který obsahuje jméno pacienta, instrukce pro dávkování, datum spotřeby, název léčivého přípravku a jakékoli další vyžadované informace v souladu s místními lékárenskými předpisy. Pro přesné pokyny pro dávkování viz tabulka níže.

#### **Přehledná tabulka dávkování suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti ve věku 1 roku nebo starší**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem jednotlivé dávky 6 mg/ml</b>	<b>Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)</b>	<b>Dávka k profylaxi (po dobu 10 dnů)</b>
10 kg až 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml dvakrát denně	5 ml jednou denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dvakrát denně	7,5 ml jednou denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dvakrát denně	10 ml jednou denně
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dvakrát denně	12,5 ml jednou denně

Odeberte suspenzi připravenou v lékárně do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (podle dávkovací tabulky výše) na stříkačce pro perorální podání pro každého pacienta.

Odpovídající dávka musí být připravena ošetřovatelem smícháním s odpovídajícím množstvím slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti.

#### Děti mladší než 1 rok

Tento postup popisuje přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml, která poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi o koncentraci 6 mg/ml z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku.

Za prvé, vypočtete celkový objem potřebný pro smíchání a přípravu dávky pro jednotlivého pacienta. Celkový požadovaný objem se určuje podle tělesné hmotnosti každého pacienta, jak je znázorněno v tabulce níže. Odebrání přesného objemu k přípravě až 10 dávek včetně ztrát (odebrání 2 léčebných dávek denně po dobu 5 dnů), je vyznačeno v posledním sloupci níže uvedené tabulky:

#### **Objem suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně podle tělesné hmotnosti pacienta**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Nejsou zahrnuty ztráty při odměřování</b>	<b>Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Jsou zahrnut ztráty při odměřování</b>
≤ 7 kg	až 40 ml	50 ml
> 7 kg až 10 kg	50 ml	60 ml nebo 75 ml*

\* Záleží na použité síle tobolky.

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše) suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně, jak ukazuje tabulka níže:

**Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu výsledné suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně**

Celkový objem výsledné suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 tobolky (300 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	10 tobolek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	8 tobolek (360 mg)	12 tobolek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450mg)	15 tobolek (450 mg)	74 ml

\* Neexistuje žádná kombinace sil tobolek, která umožňuje dosažení této cílové koncentrace; proto, prosím, použijte tobolku jiné síly.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml z tobolek Tamiflu:

1. Do skleněné kádinky vhodné velikosti nalijte uvedené množství vody obsahující natrium-benzoát 0,05% w/v jako konzervační prostředek.
2. Otevřete uvedené množství tobolek přípravku Tamiflu a obsah každé tobolky vysypejte přímo do skleněné kádinky s vodou s konzervačním prostředkem.
3. Vhodným nástrojem míchejte po dobu 2 minut.  
(Poznámka: Lék, oseltamivir-fosfát, se ve vodě rychle rozpouští. Suspenze je způsobená přítomností některých pomocných látek z tobolek přípravku Tamiflu, které jsou nerozpustné).
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
6. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.  
(Poznámka: Tuto složenou suspenzi je třeba před podáním jemně protřepat, aby se minimalizovala tendence k zadržování vzduchu).
7. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývající materiál musí být po ukončení léčby zlikvidován. Je doporučeno zajistit tuto informaci buď připojením dodatečného štítku na lahvičku, nebo doplněním instrukcí na lékárnickém informačním štítku.
8. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami uchovávání (viz bod 6.3).

Umístěte na lahvičku lékárenský štítek, který obsahuje jméno pacienta, instrukce pro dávkování, datum spotřeby, název léčivého přípravku a jakékoli další vyžadované informace v souladu s místními lékárenskými předpisy. Pro přesné pokyny pro dávkování viz tabulka níže.

**Přehledná tabulka dávkování suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti mladší než 1 rok**

<b>Tělesná hmotnost (zaokrouhlení na nejbližší 0,5 kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem jednotlivé dávky (6 mg/ml)</b>	<b>Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)</b>	<b>Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)</b>	<b>Velikost dávkovače, který je třeba použít (měřítko po 0,1 ml)</b>
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dvakrát denně	1,5 ml jednou denně	2,0 ml nebo 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml dvakrát denně	1,8 ml jednou denně	2,0 ml nebo 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml dvakrát denně	2,0 ml jednou denně	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml dvakrát denně	2,3 ml jednou denně	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml dvakrát denně	2,5 ml jednou denně	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml dvakrát denně	2,8 ml jednou denně	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dvakrát denně	3,0 ml jednou denně	3,0 ml (nebo 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dvakrát denně	3,3 ml jednou denně	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dvakrát denně	3,5 ml jednou denně	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dvakrát denně	3,8 ml jednou denně	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dvakrát denně	4,0 ml jednou denně	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dvakrát denně	4,3 ml jednou denně	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dvakrát denně	4,5 ml jednou denně	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dvakrát denně	4,8 ml jednou denně	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dvakrát denně	5,0 ml jednou denně	5,0 ml

Odeberte suspenzi připravenou v lékárně do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (podle dávkovací tabulky výše) na stříkačce pro perorální podání pro každého pacienta.

Odpovídající dávka musí být připravena ošetřovatelem smícháním s odpovídajícím množstvím slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti.

#### Domácí příprava

Pokud není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze, musí být použita suspenze připravena v lékárně z přípravku Tamiflu tobolky (podrobný postup výše). Pokud není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ani suspenze připravená v lékárně, lze suspenzi přípravku Tamiflu připravit doma.

Pokud jsou pro požadovanou dávku k dispozici odpovídající síly tobolek, podá se dávka tak, že se otevře tobolka a její obsah se smíchá s ne více než jednou čajovou lžičkou vhodného slazeného pokrmu. Hořkou chuť lze zamaskovat pokrmy, jako jsou sladká voda, čokoládový sirup, třešňový

sirup nebo dezertní polevy (jako např. karamelová nebo čokoládová). Směs je třeba smíchat a veškerý obsah podat pacientovi. Směs se musí spolknout okamžitě poté, co je připravena.

Pokud jsou k dispozici pouze 75 mg tablety a je třeba podat dávku 30 nebo 45 mg, příprava suspenze přípravku Tamiflu zahrnuje další kroky. Podrobný postup lze nalézt v příbalové informaci přípravku Tamiflu tablety v bodě „Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu“.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/222/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. června 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. června 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamiflu 75 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím oseltamivirum 75 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Tvrdá tobolka se skládá z šedého neprůhledného těla s potiskem "ROCHE", a ze světle žluté čepičky s potiskem "75 mg". Potisky jsou v modré barvě.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### *Léčba chřipky*

Přípravek Tamiflu je indikován k léčbě dospělých a dětí, včetně novorozenců narozených v termínu, u kterých se projeví příznaky typické pro chřipku v době jejího výskytu v okolní populaci. Účinnost byla prokázána v případě, že léčba byla zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků.

#### *Prevence chřipky*

- Postexpoziční prevence u jedinců ve věku 1 roku nebo starších po kontaktu s klinicky diagnostikovaným případem infekce v době, kdy je virus chřipky přítomen v populaci.
- Odpovídající použití přípravku Tamiflu pro prevenci chřipky by mělo být založeno na individuálním přístupu – v závislosti na konkrétních podmínkách a s ohledem na možnou ochranu určitých skupin pacientů. Ve výjimečných situacích (např. v případě, když se neshoduje kmen viru přítomný v populaci s kmenem použitým pro přípravu vakcíny, a v okamžiku pandemie) by měla být zvážena možnost sezónní prevence u jedinců ve věku jednoho roku a starších.
- Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem u dětí mladších 1 roku (viz bod 5.2).

Tamiflu není náhradou za vakcinaci proti chřipce.

Použití protivirových přípravků pro léčbu a prevenci chřipky by mělo být založeno na oficiálním doporučení. Při rozhodování o užití oseltamiviru pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů, zvážit dostupné informace o vzorcích citlivosti viru chřipky na jednotlivé léky pro každou sezónu a dopad nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů (viz bod 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Tamiflu tvrdé tobolky a Tamiflu suspenze jsou bioekvivalentní lékové formy s tím, že dávka 75 mg může být podána ve formě

- jedné tobolky o síle 75 mg nebo
- jedna 30 mg tobolka a jedna 45 mg tobolka nebo
- jako jedna 30 mg dávka a jedna 45 mg dávka suspenze.

Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají potíže s polykáním tobolek nebo u kterých jsou nutné nižší dávky.

### *Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší*

Léčba: Doporučená perorální dávka je 75 mg oseltamiviru dvakrát denně po dobu 5 dnů pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé.

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka po dobu 5 dnů</b>
> 40 kg	75 mg dvakrát denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená dávka pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu 10 dnů pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé.

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka po dobu 10 dnů</b>
> 40 kg	75 mg jednou denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Doporučená dávka pro prevenci chřipky během jejího propuknutí v populaci je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu až 6 týdnů.

### Pediatrická populace

#### *Děti ve věku 1 až 12 let*

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší jsou k dispozici Tamiflu 30 mg, 45 mg a 75 mg tobolky a perorální suspenze.

Léčba: K léčbě dětí ve věku 1 roku nebo starších je doporučena následující úprava dávkovacího režimu dle hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>
10 kg až 15 kg	30 mg dvakrát denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg dvakrát denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg dvakrát denně
> 40 kg	75 mg dvakrát denně

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená preventivní dávka přípravku Tamiflu po kontaktu s infekcí je:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 10 dnů</b>
10 kg až 15 kg	30 mg jednou denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg jednou denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg jednou denně
> 40 kg	75 mg jednou denně

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Prevence během epidemie chřipky nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

*Pro děti ve věku 0-12 měsíců*

Léčba: Doporučená léčebná dávka pro děti ve věku 0-12 měsíců je 3 mg/kg dvakrát denně. Tato je založena na farmakokinetických a bezpečnostních údajích naznačujících, že tato dávka u dětí ve věku 0-12 měsíců zabezpečuje plazmatickou koncentraci proléčiva a aktivního metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů klinicky účinná a s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých (viz bod 5.2). Následující dávkovací režim je doporučen pro léčbu dětí ve věku 0-12 měsíců:

<b>Tělesná hmotnost*</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>
3 kg	9 mg dvakrát denně
4 kg	12 mg dvakrát denně
5 kg	15 mg dvakrát denně
6 kg	18 mg dvakrát denně
7 kg	21 mg dvakrát denně
8 kg	24 mg dvakrát denně
9 kg	27 mg dvakrát denně
10 kg	30 mg dvakrát denně

\* Tato tabulka neobsahuje všechny možné tělesné hmotnosti u této populace. U všech pacientů mladších než 1 rok má být použito 3 mg/kg ke stanovení dávky bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta.

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Toto doporučení pro dávkování není určeno pro předčasně narozené děti, tj. narozené v postkoncepčním věku pod 36 týdnů. Pro tyto pacienty, u kterých může být z důvodu nevyzrálosti fyziologických funkcí zapotřebí odlišné dávkování, je doposud dostupné nedostatečné množství údajů.

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších 1 roku v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí ve věku 1 roku nebo starších a dospělých, které naznačují že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režim v závislosti na věku je doporučen pro profylaxi dětí ve věku 0-12 měsíců:

<b>Věk</b>	<b>Doporučená dávka na 10 dnů</b>
0 - 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně

Toto doporučení pro dávkování není určeno pro předčasně narozené děti, tj. narozené v postkoncepčním věku pod 36 týdnů. Pro tyto pacienty, u kterých může být z důvodu nevyzrálosti fyziologických funkcí zapotřebí odlišné dávkování, je doposud dostupné nedostatečné množství údajů.

Prevence během epidemie chřipky v populaci: Prevence během epidemie chřipky nebyla u dětí ve věku 0-12 měsíců hodnocena.

Instrukce pro přípravu v případě nouze viz bod 6.6.



## Zvláštní skupiny pacientů

### *Zhoršená funkce jater*

U pacientů s jaterní dysfunkcí není třeba žádná úprava dávkování jak pro léčbu, tak pro prevenci chřipky. U pediatrických pacientů s jaterní poruchou nebyly provedeny žádné studie.

### *Zhoršená funkce ledvin*

Léčba chřipky: U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro léčbu</b>
> 60 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) dvakrát denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednorázová dávka

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

Prevence chřipky: U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro prevenci</b>
> 60 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) každý druhý den
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé druhé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou týdně

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

Vzhledem k nedostatečným klinickým údajům u dětí (ve věku 12 let a mladších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

### *Starší pacienti*

Není třeba žádná úprava dávkování, v případě, že se u nich nevyskytuje středně závažné nebo závažné postižení ledvin.

### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

U pacientů s oslabeným imunitním systémem byla hodnocena delší sezónní profylaxe chřipky po dobu až 12 týdnů (viz body 4.4, 4.8. a 5.1).

### Způsob podání

Perorální podání.

Pacienti, kteří nejsou schopni polykat tobolky, mohou dostávat odpovídající dávky přípravku Tamiflu suspenze.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Oseltamivir je účinný pouze u onemocnění způsobeného virem chřipky. Neexistuje žádný důkaz o účinnosti přípravku u jakéhokoli jiného onemocnění způsobeného infekčním agens jiným než jsou viry chřipky (viz bod 5.1).

Tamiflu není náhradou vakcinace proti chřipce. Použití přípravku Tamiflu nesmí ovlivnit zhodnocení jedinců pro každoroční očkování proti chřipce. Ochrana proti chřipce při užití Tamiflu trvá pouze po dobu podávání přípravku Tamiflu. Přípravek Tamiflu má být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci. Citlivost cirkulujících virových kmenů chřipky na oseltamivir byla prokázána jako vysoce proměnlivá (viz bod 5.1). Z tohoto důvodu mají předepisující lékaři při rozhodování, zda použít přípravek Tamiflu, vzít v úvahu poslední dostupné informace týkající se vzorců citlivosti současně cirkulujících virů na oseltamivir.

#### Souběžné závažné onemocnění

Nejsou k dispozici informace o bezpečnosti a účinnosti oseltamiviru u pacientů, jejichž zdravotní stav z důvodů jakékoli nemoci je natolik vážný, že vyžaduje okamžitou hospitalizaci.

#### Pacienti se sníženou funkcí imunitního systému

Účinnost oseltamiviru při léčbě nebo profylaxi chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyla jednoznačně stanovena (viz bod 5.1).

#### Kardiální/respirační onemocnění

Účinnost oseltamiviru při léčbě pacientů s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s respiračním onemocněním nebyla stanovena. Nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci komplikací při srovnání skupin pacientů léčených přípravkem a placebem (viz bod 5.1).

#### Pediatrická populace

Žádné údaje, na základě kterých by bylo možné stanovit doporučení pro dávkování u nedonošených dětí (< 36 týdnů postkoncepčního věku), zatím nejsou k dispozici.

#### Závažné poškození ledvin

U dospívajících (ve věku 13 až 17 let) a dospělých pacientů se závažným poškozením ledvin je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí (ve věku 1 roku nebo starších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

#### Neuropsychiatrické příhody

Neuropsychiatrické příhody byly hlášeny v průběhu podávání přípravku Tamiflu pacientům s chřipkou, především pak u dětí a dospívajících. Tyto příhody byly také zaznamenány pacienty s chřipkou, kterým nebyl oseltamivir podáván. Pacienti by měli být pozorně sledováni, pokud jde o změny chování, a u každého pacienta by měl být pečlivě zvážen poměr rizik a prospěchu pokračující léčby (viz bod 4.8).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické vlastnosti oseltamiviru, jako je nízká vazba na bílkoviny a metabolismus nezávislý na systému CYP450 a glukuronidázovém systému (viz bod 5.2) naznačují, že klinicky významné lékové interakce skrze tyto mechanismy jsou nepravděpodobné.

##### Probenecid

Úprava dávky v případě, že přípravek je současně podáván s probenecidem, není nutná u pacientů s normální funkcí ledvin. Současné podávání probenecidu, účinného inhibitoru aniontové renální tubulární sekrece, vede k přibližně dvojnásobnému zvýšení expozice vůči aktivnímu metabolitu oseltamiviru.

##### Amoxicilin

Oseltamivir nemá kinetické interakce s amoxicilinem, který je vylučován stejnou cestou, což naznačuje slabou interakci oseltamiviru s tímto systémem.

##### Vylučování ledvinami

Klinicky významné lékové interakce v důsledku kompetice o renální tubulární sekreci jsou nepravděpodobné vzhledem ke známé bezpečnosti šíří většiny těchto látek, charakteru eliminace účinného metabolitu (glomerulární filtrace a aniontová tubulární sekrece) a exkreční kapacitě vylučovacích cest. Zvýšená pozornost je nicméně doporučena v případě, že s oseltamivirem jsou užívány společně vylučované látky s úzkým terapeutickým rozmezím (např. chlorpropamid, metotrexát, fenylbutazon).

##### Další informace

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce oseltamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem, antacidy (hydroxidy hořčíku a hliníku a uhličitany vápníku), rimantadinem nebo warfarinem (u pacientů stabilních na warfarinu a bez chřipky).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Vzhledem k tomu, že doposud nebyly prováděny žádné kontrolované klinické studie týkající se podávání oseltamiviru těhotným ženám, jsou k dispozici pouze omezené údaje z hlášení po uvedení léku na trh a z retrospektivních observačních hlášení o bezpečnosti. Tyto údaje společně s výsledky studií u zvířat nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý vliv na těhotenství, embryonální/fetální nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Těhotné ženy mohou užívat Tamiflu po zvážení dostupných informací o bezpečnosti, patogenitě cirkulujícího virového kmene chřipky a zdravotního stavu těhotné ženy.

##### Kojení

Oseltamivir a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány do mléka kojících samic potkanů. Jsou k dispozici velmi omezené informace o kojených dětech, jejichž matky užívaly oseltamivir a údaje týkající se vylučování oseltamiviru do mateřského mléka. Omezené množství údajů prokázalo, že oseltamivir a jeho aktivní metabolit byly detekovány v mateřském mléce, avšak jejich hladiny byly nízké, což by znamenalo subterapeutickou dávku pro kojence. Vezmeme-li v úvahu tyto informace, patogenitu cirkulujícího virového kmene chřipky a zdravotní stav kojící ženy, může být zváženo podání oseltamiviru v případě zřejmého prospěchu pro kojící matku.

##### Fertilita

Na základě preklinických údajů není prokázáno, že přípravek Tamiflu má jakýkoli vliv na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 6049 dospělých/dospívajících a 1473 pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Tamiflu nebo placebo k léčbě chřipky a na údajích od 3990 dospělých/dospívajících a 253 pediatrických pacientů dostávajících přípravek Tamiflu nebo placebo/žádná léčba k profylaxi chřipky v klinických studiích. Kromě toho byl přípravek Tamiflu nebo placebo podáván k profylaxi chřipky 475 pacientům s oslabeným imunitním systémem (včetně 18 dětí, z nichž 10 dostávalo přípravek Tamiflu a 8 placebo).

U dospělých/dospívajících byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky nauzea a zvracení a ve studiích prevence pak nauzea. Většina těchto nežádoucích účinků byla zaznamenána jako ojedinělá událost první nebo druhý den léčby a odezněla spontánně během 1-2 dní. U dětí bylo nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem zvracení. U většiny pacientů nevedly tyto nežádoucí účinky k přerušení léčby přípravkem Tamiflu.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh: anafylaktické a anafylaktoidní reakce, poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka), angioneurotický edém, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, gastrointestinální krvácení a neuropsychiatrické poruchy. (Co se týče neuropsychiatrických poruch viz bod 4.4)

### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou rozděleny do následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Nežádoucí účinky jsou zařazené do odpovídajících kategorií v tabulce podle dat shromážděných z klinických studií.

### *Léčba a prevence chřipky u dospělých a dospívajících:*

Nežádoucí účinky, které se ve studiích hodnotících léčbu a prevenci u dospělých/dospívajících při doporučené dávce (75 mg 2x denně po dobu 5 dnů k léčbě a 75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů k profylaxi) objevovaly nejčastěji, jsou shrnuty v Tabulce 1.

Bezpečnostní profil zaznamenaný u pacientů, kteří dostávali doporučenou dávku přípravku Tamiflu k profylaxi (75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů), byl kvalitativně podobný bezpečnostnímu profilu, který byl pozorován v léčebných studiích, navzdory delšímu trvání podávání přípravku ve studiích profylaxe.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Bronchitida, Herpes simplex, Nazofaryngitida, Infekce horních cest dýchacích, Sinusitida		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Reakce přecitlivělosti	Anafylaktické reakce, Anafylaktoidní reakce
<b>Psychiatrické poruchy</b>				Agitovanost, Abnormální chování, Úzkost, Zmatenost, Bludy, Delirium, Halucinace, Noční můry, Sebepoškozování
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Insomnie	Změněná míra vědomí, Křeče	
<b>Poruchy oka</b>				Porucha zraku
<b>Srdeční poruchy</b>			Srdeční arytmie	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, Bolest v krku, Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea	Zvracení, Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie		Gastrointestinální krvácení, Hemoragická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Zvýšené jaterní enzymy	Fulminantní hepatitida, Selhání jater, Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			Ekzém, Dermatitida, Vyrážka, Kopřivka	Angioneurotický edém, Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Bolest, Závratě (včetně vertiga), Únava, Pyrexie, Bolest končetiny		

### Léčba a prevence chřipky u dětí:

Klinických studií hodnotících oseltamivir podávaný k léčbě chřipky se účastnilo celkem 1473 dětí (včetně jinak zdravých dětí ve věku 1-12 let a dětí s astmatem ve věku 6-12 let). Z těchto dětí 851 dětí dostávalo léčbu oseltamivirem pomocí suspenze. Celkem 158 dětí dostávalo doporučenou dávku přípravku Tamiflu jednou denně ve studii postexpoziční profylaxe v domácím prostředí (n = 99), 6týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi (n = 49) a 12týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi u subjektů s oslabeným imunitním systémem (n = 10).

Tabulka 2 udává nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

**Tabulka 2** Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu pro léčbu a prevenci chřipky u dětí (dávkování na základě věku/tělesné hmotnosti [30 mg až 75 mg jednou denně])

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Otitis media		
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy		
<b>Poruchy oka</b>		Konjunktivitida (včetně zarudnutí oka, sekrece z oka a bolesti oka)		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Bolest ucha	Onemocnění bubínku	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel, Nazální kongesce	Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Zvracení	Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie, Nauzea		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Dermatitida (včetně alergické a atopické dermatitidy)	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému*

Chřipka může být spojená s různými neurologickými a behaviorálními příznaky, které mohou zahrnovat příhody, jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, které v některých případech mohou končit úmrtím. Tyto příhody se mohou objevit na pozadí encefalitidy nebo encefalopatie, ale mohou se objevit i bez zřejmého závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří dostávali přípravek Tamiflu, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny křeče a delirium (včetně příznaků, jako jsou změněná míra vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry), které v ojedinělých případech vedly k sebepoškozování nebo úmrtí. Tyto příhody byly hlášeny primárně mezi pediatrickými a dospívajícími pacienty a často měly náhlý nástup a rychlý průběh. Podíl přípravku Tamiflu na těchto příhodách není znám. Tyto neuropsychiatrické příhody byly rovněž hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří přípravek Tamiflu neužívali.

### *Poruchy jater a žlučových cest*

Poruchy jater a žlučových cest, včetně hepatitidy a zvýšených jaterních enzymů, u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnují fatální fulminantní hepatitidu/selhání jater.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace (děti mladší než jeden rok)*

Ve dvou studiích, které si kladly za cíl charakterizovat farmakokinetiku, farmakodynamiku a bezpečnost léčby oseltamivirem u 135 dětí prokazatelně infikovaných chřipkovým virem a mladších jednoho roku, byl bezpečnostní profil podobný v jednotlivých věkových kohortách. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly zvracení, průjem a opruzeniny (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro předčasně narozené děti v postkoncepčním věku pod 36 týdnů.

Dostupné informace o bezpečnosti podávání oseltamiviru na léčbu chřipky dětem mladším než jeden rok, získané z prospektivních a retrospektivních pozorovacích klinických studií (kterých se zúčastnilo více než 2 400 dětí této věkové kategorie), a na základě průzkumu epidemiologických databází a hlášení po uvedení léku na trh, naznačují, že bezpečnostní profil u dětí mladších než jeden rok je podobný stanovenému bezpečnostnímu profilu u dětí ve věku jednoho roku a starších.

#### *Starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo chronickým respiračním onemocněním*

Populace pacientů zahrnutá ve studiích hodnotících léčbu chřipky je složená z jinak zdravých dospělých/dospívajících a „rizikových“ pacientů (pacienti s vyšším rizikem rozvoje komplikací v souvislosti s chřipkou, např. starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce nebo respiračním onemocněním). Bezpečnostní profil u „rizikových“ pacientů byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dospělých/dospívajících.

#### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

Ve 12týdenní studii profylaxe u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let a starších, byl bezpečnostní profil u 238 pacientů, kteří dostávali oseltamivir, konzistentní s tím, který byl dříve pozorovaný v klinických studiích hodnotících profylaxi přípravkem Tamiflu.

#### *Děti s preexistujícím astma bronchiale*

Profil nežádoucích účinků u dětí s preexistujícím astma bronchiale byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dětí.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování přípravkem Tamiflu bylo hlášeno z klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

Nežádoucí příhody hlášené po předávkování byly charakterem a distribucí podobné těm, které byly pozorovány při podávání terapeutických dávek přípravku Tamiflu a které jsou popsány v bodě 4.8 Nežádoucí účinky.

Není známo žádné specifické antidotum.

### Pediatrická populace

Předávkování bylo častěji hlášeno u dětí než u dospělých a dospívajících. Přípravě perorální suspenze přípravku Tamiflu a podávání přípravků Tamiflu dětem je třeba věnovat pečlivou pozornost.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory neuraminidázy ATC kód: J05AH02

Oseltamivir fosfát je prolék účinného metabolitu (oseltamivir karboxylát). Účinný metabolit je selektivní inhibitor enzymů neuraminidázy chřipkového viru, což jsou glykoproteiny nacházející se na povrchu viru. Aktivita virového enzymu neuraminidázy je důležitá jak pro průnik viru do dosud neinfikovaných buněk, tak pro uvolnění již dříve zformovaných virových částic z infikovaných buněk a pro následné rozšíření infekčního viru v těle.

Oseltamivir karboxylát inhibuje *in vitro* neuraminidázu viru chřipky typu A i typu B. Oseltamivir fosfát *in vitro* inhibuje infekci virem chřipky a jeho replikaci. Oseltamivir podaný perorálně inhibuje replikaci viru chřipky typu A i B a jejich patogenní potenciál *in vivo* na zvířecích modelech chřipkové infekce při antivirové expozici podobné expozici, jaké je dosaženo u člověka při dávce 75 mg dvakrát denně.

Antivirová aktivita oseltamiviru vůči virům chřipky typu A a B byla podpořena experimentálními provokačními studiemi u zdravých dobrovolníků.

Hodnoty IC<sub>50</sub> neuraminidázy pro oseltamivir u klinických izolátů viru chřipky typu A se pohybovaly v rozmezí od 0,1 nM do 1,3 nM, pro izoláty virů chřipky typu B je tato hodnota 2,6 nM. Vyšší hodnoty IC<sub>50</sub> u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

#### Klinické studie

##### *Léčba chřipkové infekce*

Indikace je založena na klinických studiích běžně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A.

Oseltamivir je účinný pouze u onemocnění způsobených chřipkovými viry. Statistické analýzy jsou proto uvedeny pouze pro pacienty infikované viry chřipky. V souhrnu populace z léčebné studie, která zahrnovala jak pacienty infikované, tak i neinfikované (ITT), byla primární účinnost léčby redukována proporcionálně k počtu neinfikovaných pacientů. V souhrnné skupině všech léčených jedinců byla infekce chřipky potvrzena u 67 % zařazených pacientů (rozmezí 46 % až 74 %). 64 % starších jedinců bylo infikováno viry chřipky, 62 % jedinců s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s onemocněním dýchacího ústrojí bylo infikováno viry chřipky. Ve všech klinických studiích III. fáze byli pacienti zařazováni pouze v období, kdy chřipka cirkulovala v místní populaci.

*Dospělí a dospívající ve věku 13 let a více:* Pacienti byli shledáni vhodnými pro zařazení do studií, pokud do 36 hodin nahlásili nástup příznaků typických pro chřipku, měli horečku  $\geq 37,8$  °C, která byla doprovázena alespoň jedním z respiračních příznaků (kašel, nazální příznaky nebo zduřený krk) a nejméně jedním systémovým příznakem (myalgie, zimnice/pocení, malátnost, únava nebo bolest hlavy). Ve výsledcích souhrnné analýzy dat od všech dospělých pacientů a dospívajících zařazených do léčebných klinických studií (N=2413) a užívajících oseltamivir v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů se snížil medián trvání onemocnění chřipkou přibližně o jeden den z hodnoty 5,2 dnů (95 % CI 4,9-5,5 dnů) v placebové skupině na hodnotu 4,2 dny (95 % CI 4,0-4,4 dny;  $p \leq 0,0001$ ).

Počet pacientů, u kterých došlo v průběhu léčby k rozvoji specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky, byl snížen z 12,7 % (135/1063) v placebové skupině na 8,6 % (116/1350) ve skupině pacientů léčené oseltamivirem ( $p = 0,0012$ ).



Léčba chřipky u vysoce rizikových skupin pacientů: Medián trvání onemocnění chřipkou u starších pacientů ( $\geq 65$  let) a u pacientů s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním léčených oseltamivirem v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů nebyl významně snížen. Celkové trvání horečky bylo sníženo o jeden den ve skupině léčené oseltamivirem. U starších pacientů infikovaných virem chřipky oseltamivir významně snížil incidenci specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) léčených antibiotiky z 19 % (52/268) v placebové skupině na 12 % (29/250) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,0156$ ).

U pacientů infikovaných virem chřipky s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním byla hodnota kombinované incidence komplikací onemocnění dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky 17 % (22/133) v placebové skupině a 14 % (16/118) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,5976$ ).

Léčba chřipky u dětí: Ve studii s jinak zdravými dětmi (u 65 % prokázaná infekce viry chřipky) ve věku od 1 roku do 12 let (průměrný věk 5,3 let), které měly horečku ( $\geq 37,8$  °C) doprovázenou kašlem nebo rýmou, bylo 67 % dětí infikováno virem chřipky typu A a 33 % virem chřipky typu B. Léčba oseltamivirem, která byla zahájena do 48 hodin po nástupu příznaků chřipky, významně snížila čas nezbytný k dosažení stavu bez nemoci (definovaný jako současný návrat k normálnímu zdraví a aktivitám, spojený s úlevou od horečky, kašle a rýmy) o 1,5 dne (95 % CI 0,6-2,2 dne;  $p < 0,0001$ ) ve srovnání se skupinou na placebo. Oseltamivir snížil incidenci akutní otitis media z 26,5 % (53/200) v placebové skupině na 16 % (29/183) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,013$ ).

Druhá studie byla provedena u 334 dětí s astmatem ve věku od 6 do 12 let, z nichž u 53,6 % byla prokázaná infekce viry chřipky. Ve skupině léčené oseltamivirem nebyl medián trvání onemocnění významně snížen. V šestém dni (poslední den léčby) se hodnota FEV<sub>1</sub> zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ( $p = 0,0148$ ) ve skupině na placebo.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tamiflu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě chřipky. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Indikace u dětí mladších než 1 rok je založena na extrapolaci dat účinnosti od starších dětí a doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém modelování dat (viz bod 5.2).

Léčba chřipky typu B: V populaci, u které byla prokázaná chřipka, bylo celkově 15 % infikováno virem chřipky typu B, přičemž tato hodnota kolísá od 1 do 33 % v různých studiích. Medián trvání onemocnění u osob infikovaných virem chřipky typu B se nelišil významně mezi léčenými skupinami v jednotlivých klinických studiích. Data získaná u 504 osob infikovaných virem chřipky typu B byla sdružena ze všech klinických studií pro účely analýzy. Oseltamivir zkrátil čas nezbytný ke zmírnění všech příznaků o 0,7 dne (95 % CI 0,1-1,6 dne,  $p = 0,022$ ), a dobu trvání horečky ( $\geq 37,8$  °C), kašle a rýmy o jeden den (95 % CI 0,4-1,7 dne,  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem.

#### *Prevence chřipky*

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytujícího chřipkového onemocnění byla prokázaná ve studii postexpoziční prevence chřipky v domácnostech a ve dvou studiích sezónní prevence. Primárním parametrem účinnosti ve všech těchto studiích byla incidence laboratorně potvrzené chřipky. Protože virulence chřipkové epidemie je nepředvídatelná a liší se v různých oblastech a během různých období, počet léčených osob (NNT) nutný k prevenci jednoho případu onemocnění chřipkou se liší.

Prevence po styku s chřipkovým onemocněním: Ve studii prevence po kontaktu s chřipkovým onemocněním (12,6 % osob očkovaných proti chřipce) byla prevence oseltamivirem v dávce 75 mg jednou denně zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků chřipky u nemocné osoby, a trvala sedm dnů. Chřipka byla potvrzena u 163 z celkového počtu 377 nemocných osob. Oseltamivir významně snížil incidenci klinického onemocnění chřipkou u osob po kontaktu s potvrzeným případem chřipky z počtu 24/200 (12 %) případů ve skupině na placebo na 2/205 (1 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Počet osob vyžadujících léčbu (NNT) po

kontakty s potvrzenými případy chřipky byl 10 (95 %, CI 9-12) a v celé populaci 16 (95 %, CI 15-19) (ITT), bez ohledu na fázi onemocnění u nemocné osoby.

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytující chřipky byla potvrzena v postexpoziční studii prevence v domácnostech, která zahrnovala dospělé, adolescenty a děti ve věku 1 až 12 let, a to jak případy onemocnění, tak kontakty v rodině. Primárním parametrem účinnosti byla v této studii incidence laboratorně potvrzeného klinického onemocnění chřipkou u členů domácnosti. Profylaxe oseltamivirem trvala po dobu 10 dnů. V celkové populaci byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky u členů domácností 20 % (27/136) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 7 % (10/135) ve skupině, které byl oseltamivir preventivně podáván (62,7 % snížení [95 % CI 26,0-81,2;  $p = 0,0042$ ]). U členů domácnosti, kde se vyskytla laboratorně potvrzená chřipka, byla incidence chřipky 26 % (23/89) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 11 % (9/84) ve skupině, kde byl oseltamivir podáván (58,5 % snížení [95 % CI 15,6-79,6;  $p = 0,0114$ ]).

Podle vybrané analýzy ve skupině dětí ve věku od 1 roku do 12 let byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky výrazně snížena z 19 % (21/111) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, na 7 % (7/104) ve skupině, kde byl oseltamivir preventivně podáván (64,4 % snížení [95 % CI 15,8-85,0;  $p = 0,0188$ ]). V této studii u dětí, které ve výchozím bodě studie již nešířily virus, se incidence laboratorně potvrzené chřipky snížila z 21 % (15/70) ve skupině, která nedostávala preventivní léčbu, na 4 % (2/47) ve skupině, která byla preventivně léčena (80,1 % snížení [95 % CI 22,0-94,9;  $p = 0,0206$ ]). Hodnota NNT pro celkovou pediatrickou populaci byla 9 (95 % CI 7-24), zatímco ve veškeré populaci (ITT) a v pediatrické skupině, jejíž členové byli v přímém kontaktu s prokázanými případy chřipky (ITTII) byla tato hodnota 8 (95 % CI 6, horní limit není odhadnutelný).

*Prevence v době výskytu chřipkové epidemie v populaci:* V souhrnné analýze dvou dalších klinických studií provedených u neočkovaných a jinak zdravých dospělých oseltamivir podávaný v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6ti týdnů významně snížil incidenci klinického chřipkového onemocnění z 25/519 (4,8 %) případů ve skupině na placebo na 6/520 (1,2 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (76 % pokles [95 % CI 1,6-5,7;  $p = 0,0006$ ]) v době propuknutí chřipky v populaci. Hodnota NNT v této studii byla 28 (95 %, CI 24-50).

Ve studii u starších pacientů žijících v domech s pečovatelskou službou, ve které 80 % zařazených osob bylo očkováno v sezóně provedení studie, oseltamivir v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6 týdnů významně snížil incidenci klinicky potvrzené chřipky z 12/272 (4,4 %) případů ve skupině na placebo na 1/276 (0,4 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 1,5-6,6;  $p = 0,0015$ ]). Hodnota NNT v této studii byla 25 (95 % CI 23-62).

*Profylaxe chřipky u pacientů s oslabeným imunitním systémem:* Byla provedena dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie na sezónní prevenci chřipky u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, (388 pacientů po transplantaci solidních orgánů [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 pacientů po transplantaci kmenových hemopoetických buněk [43 placebo; 44 oseltamivir;], žádný pacient s dalšími stavy snižujícími imunitu), včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let. Primárním cílovým ukazatelem v této studii byla incidence laboratorně potvrzené klinické chřipky podle zjištěné virové kultury a/nebo čtyřnásobného vzestupu protilátek HAI. Incidence laboratorně potvrzené, klinické chřipky byl 2,9 % (7/238) ve skupině, kde bylo podáváno placebo, a 2,1 % (5/237) ve skupině léčené oseltamivirem (95 % CI -2,3 % – 4,1 %;  $p = 0,772$ ).

Specifické studie ke zjištění snížení rizika komplikací onemocnění nebyly zatím provedeny.

#### *Rezistence na oseltamivir*

*Klinické studie:* Riziko vzniku virů chřipky se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěné rezistence na oseltamivir byly zkoumány v průběhu klinických studií podporovaných firmou Roche. Všichni pacienti, u kterých bylo prokázáno nosičství viru rezistentního na oseltamivir, byli dočasnými nosiči a překonali infekci normálně a bez klinického zhoršení.

Populace pacientů	Pacienti s rezistentními mutacemi (%)	
	Fenotyp*	Geno- a fenotyp*
Dospělí a dospívající	4/1 245 (0,32 %)	5/1 245 (0,4 %)
Děti (1 - 12 let)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\* Úplná genotypizace nebyla provedena ve všech studiích.

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po léčbě chřipkového onemocnění v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní) u pacientů s normálním imunitním systémem. V průběhu 12týdenní studie profylaxe u pacientů s oslabeným imunitním systémem nebyla rezistence zaznamenána.

Údaje z klinických studií a sledování: Přírozené mutace spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru byly detekovány ve virech chřipky A a B izolovaných od pacientů, kteří nebyli vystaveni oseltamiviru. Rezistentní kmeny byly také izolovány jak od pacientů s normálním, tak i oslabeným imunitním systémem, kteří byli léčeni oseltamivirem. U pacientů s oslabeným imunitním systémem a malých dětí je v průběhu léčby vyšší riziko vývoje virů rezistentních na oseltamivir.

Bylo zjištěno, že viry rezistentní na oseltamivir, které byly izolovány od pacientů léčených oseltamivirem a laboratorní kmeny virů chřipky rezistentní na oseltamivir, obsahují mutace neuraminidázy N1 a N2. Rezistentní mutace mají tendenci být specifickým subtypem viru. Rezistence spojovaná s mutací H275Y u sezónních kmenů H1N1 se rozšířila od roku 2007. Citlivost na oseltamivir a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně i geograficky. V roce 2008 byla substituce H275Y nalezena u > 99 % cirkulujících izolátů chřipky H1N1 v Evropě. V roce 2009 byla chřipka H1N1 („prasečí chřipka“) téměř jednotně na oseltamivir citlivá, pouze se sporadickými hlášenými týkajícími se rezistence ve spojení jak s léčebným, tak profylaktickým režimem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecné informace

#### *Absorpce*

Po perorálním podání oseltamivir fosfátu (proléčiva) je oseltamivir rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a je extenzivně přeměňován převážně jaterními esterázami na účinný metabolit (oseltamivir karboxylát). Nejméně 75 % perorální dávky se dostává do systémové cirkulace ve formě účinného metabolitu. Expozice proléku je menší než 5 % ve srovnání s účinným metabolitem. Plazmatické koncentrace proléku i jeho účinného metabolitu jsou proporcionalní ve vztahu k dávce a nejsou ovlivněny současným příjmem potravy.

#### *Distribuce*

Průměrný distribuční objem oseltamivir karboxylátu za rovnovážného stavu je u člověka přibližně 23 litrů, což představuje objem ekvivalentní extracelulární tělesné tekutině. Protože aktivita neuraminidázy je extracelulární, oseltamivir karboxylát se dostává do všech klíčových míst chřipkové infekce.

Vazba oseltamivir karboxylátu na lidské plazmatické proteiny je zanedbatelná (přibližně 3 %).

#### *Biotransformace*

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibitorem nejvýznamnějších izoforem cytochromu P450, jak prokázaly *in vitro* studie. Žádné konjugáty fáze 2 každé z obou složek nebyly identifikovány *in vivo*.

#### *Eliminace*

Absorbovaný oseltamivir je primárně (> 90 %) eliminován přeměnou na oseltamivir karboxylát. Ten není dále metabolizován a je vylučován močí. Vrcholové plazmatické koncentrace oseltamivir karboxylátu klesají s biologickým poločasem od 6 do 10 hodin u většiny osob. Účinný metabolit je

kompletně vylučován renální exkrecí. Renální clearance (18,8 l/hod) překračuje rychlost glomerulární filtrace (7,5 l/hod), což naznačuje, že se na vylučování podílí kromě glomerulární filtrace i tubulární sekrece. Méně než 20 % perorálně podané radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Děti mladší než 1 rok: Farmakokinetika, farmakodynamika a bezpečnost přípravku Tamiflu byly hodnoceny ve dvou nekontrolovaných otevřených klinických studiích, do kterých byly rovněž zařazeny děti infikované chřipkovým virem a mladší jednoho roku (n=135). Rychlost clearance aktivního metabolitu, korigovaná na tělesnou hmotnost, se snižovala s věkem nižším než 1 rok. Míra expozice vůči metabolitu rovněž více kolísala u nejmladších dětí. Dostupné údaje naznačují, že míra expozice po dávce 3 mg/kg u dětí ve věku 0-12 měsíců, rezultuje v expozici vůči proléčivu a metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů účinná s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých při použití schválené dávky (viz body 4.1 a 4.2). Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s již prověřeným bezpečnostním profilem dokumentovaným u starších dětí.

Nejsou k dispozici žádné údaje o postexpoziční prevenci chřipky u dětí mladších než 1 rok. Prevence během epidemie chřipky v populaci nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

Děti ve věku 1 roku nebo starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 16 let ve farmakokinetické studii po podání jedné dávky. Farmakokinetika po opakovaném podávání oseltamiviru byla studována u malého počtu dětí zařazených do klinické studie účinnosti léčby. U mladších dětí je clearance proléku i jeho aktivního metabolitu rychlejší než u dospělých, což má za následek nižší expozici vůči dané dávce podané v mg/kg. Dávka 2 mg/kg podaného oseltamiviru vede k expozici vůči oseltamivir karboxylátu srovnatelné s hodnotami dosaženými u dospělých, kteří užili jednorázovou dávku 75 mg (přibližně 1 mg/kg). Farmakokinetika oseltamiviru u dětí a dospívajících ve věku 12 let nebo starších je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

#### *Starší pacienti*

Expozice účinnému metabolitu v rovnovážném stavu byla u starších pacientů (ve věku 65 až 78 let) o 25 až 35 % vyšší než u dospělých pacientů mladších 65 let při užívání srovnatelných dávek. Biologické poločasy zjištěné u starších pacientů byly podobné poločasům zjištěným u mladších dospělých pacientů. Na základě dostupných údajů o expozici přípravku a jeho snášlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů se středně závažnou nebo závažnou (clearance kreatininu nižší než 60 ml/min) poruchou renálních funkcí (viz bod 4.2).

#### *Poškození ledvin*

Podávání 100 mg oseltamivir fosfátu 2krát denně po dobu pěti dnů pacientům s různým stupněm renálního poškození prokázalo, že expozice vůči oseltamivir karboxylátu je nepřímo úměrná snižující se renální funkci. Informace o dávkování viz bod 4.2.

#### *Poškození jater*

Na základě studií *in vitro* lze odvodit, že není pravděpodobná významně zvýšená expozice vůči oseltamiviru ani významně snížená expozice účinnému metabolitu u pacientů s jaterním poškozením (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Preklinické údaje získané v rámci konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podávání a genotoxicity neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro lidskou populaci. Výsledky konvenčních studií kancerogenity provedené u hlodavců naznačily tendenci zvýšené incidence některých tumorů typických pro studijní druhy hlodavců v závislosti na dávce. Bereme-li v úvahu meze expozice ve vztahu k očekávané expozici při použití u lidí, neovlivňují tato zjištění poměr rizika a prospěchu léčby přípravkem Tamiflu v rámci schválených terapeutických indikací.

Studie teratogenity byly provedeny u potkanů a králíků v dávkách do 1 500 mg/kg/den a 500 mg/kg/den. Žádné účinky na vývoj plodu nebyly pozorovány. Studie fertility u potkanů v dávkách do 1 500 mg/kg/den neprokázaly žádné nežádoucí účinky na obě pohlaví. Ve studiích ovlivnění prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byla zjištěna prodloužená doba vrhnutí při podání dávek 1 500 mg/kg/den; bezpečné rozmezí mezi expozicí u lidí a nejvyšší dávkou, která neměla žádný účinek (500 mg/kg/den) u potkanů představuje 480ti násobek pro oseltamivir a 44ti násobek pro jeho účinný metabolit. Expozice plodu u potkanů a králíků představovala zhruba 15 až 20 % expozice pro matku.

U kojících samic potkanů byl oseltamivir a jeho účinný metabolit vylučován do mateřského mléka. Omezené údaje naznačují, že oseltamivir a aktivní metabolit jsou vylučovány do lidského mléka. Extrapolací dat získaných na zvířatech lze získat odhad vylučování u člověka v množství 0,01 mg oseltamiviru/den a 0,3 mg účinného metabolitu/den.

Potenciál pro senzitivizaci kůže po oseltamiviru byl pozorován u morčat v rámci "testu maximalizace". Přibližně u 50 % zvířat léčených účinnou látkou v chemicky čisté podobě, byl pozorován erytém. Byla rovněž pozorována reverzibilní iritace očí u králíků.

Zatímco podávání velmi vysokých jednotlivých perorálních dávek oseltamivir-fosfátu, až do nejvyšší testované dávky (1310 mg/kg) nemělo na dospělé potkany žádné nežádoucí účinky, stejné dávky u mladých 7-denních mláďat potkanů způsobují toxicitu, včetně uhynutí. Tyto účinky byly pozorovány u dávek 657 mg/kg a vyšších. U dávek 500 mg/kg nebyly žádné nežádoucí účinky pozorovány a to ani u chronické léčby (500 mg/kg/den podávané od 7 do 21 dní po vrhu).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Jádro tobolek*

Předbobtnalý škrob (odvozený od kukuřičného škrobu)

Mastek

Povidon

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-stearyl-fumarát

#### *Obal tobolek*

Želatina,

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

#### *Inkoust pro potisk*

Šelak

Oxid titaničitý (E171)

FD a C modrý 2 (indigokarmín E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

10 let

#### Uchovávání suspenze připravené v lékárně

Doba použitelnosti 10 dnů, pokud je uchovávána při teplotě do 25 °C.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání suspenze připravené v lékárně viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Trikompozitní blistr (PVC/PE/PVDC, zatavený hliníkovou fólií).

Velikost balení 10 tobolek.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Příprava v případě nouze

*Pokud přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi není k dispozici*

Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají potíže s polykáním tobolek nebo u kterých jsou nutné nižší dávky. V případě, že není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi, může lékárník namíchat suspenzi (6 mg/ml) z přípravku Tamiflu tobolky nebo pacienti si mohou připravit suspenzi z tobolek doma.

Je třeba dát přednost přípravě v lékárně před přípravou doma. Podrobné informace o přípravě doma lze nalézt v příbalové informaci přípravku Tamiflu tobolky v bodě „Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu“ .

Pro podávání suspenze připravené v lékárně, stejně jako pro postupy zahrnuté v domácí přípravě, je nutné mít injekční stříkačky odpovídajícího objemu a označení. V obou případech je vhodné na injekčních stříkačkách nejprve označit správné objemy.

#### Lékařenský postup přípravy

#### **Suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravená z tobolek v lékárně**

*Dospělí, dospívající a děti ve věku 1 roku nebo starší, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky*

Tento postup popisuje přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml, která poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi o koncentraci 6 mg/ml z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku.

Za prvé, vypočtete celkový objem potřebný pro smíchání a přípravu dávky pro jednotlivého pacienta na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe. Celkový požadovaný objem se určuje podle tělesné hmotnosti každého pacienta, jak je znázorněno v tabulce níže. Odebrání přesného objemu k přípravě až 10 dávek včetně ztrát (odebrání 2 léčebných dávek denně po dobu 5 dnů), je vyznačeno v posledním sloupci níže uvedené tabulky:

**Objem suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně podle tělesné hmotnosti pacienta**

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Nejsou zahrnuty ztráty při odměřování	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Jsou zahrnuty ztráty při odměřování
10 kg až 15 kg	50 ml	60 ml nebo 75 ml*
> 15 kg až 23 kg	75 ml	90 ml nebo 100 ml*
> 23 kg až 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (nebo 150 ml)*

\* Záleží na použité síle tabletky.

Za druhé, určete počet tabletek a množství činidla (vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše) suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně, jak ukazuje tabulka níže:

**Počet tabletek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu výsledné suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně**

Celkový objem výsledné suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tabletek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Prosím, použijte tabletu jiné síly*	8 tabletek (360 mg)	12 tabletek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 tabletek (450 mg)	10 tabletek (450 mg)	15 tabletek (450 mg)	74 ml
90 ml	Prosím, použijte tabletu jiné síly*	12 tabletek (540 mg)	18 tabletek (540 mg)	89 ml
100 ml	8 tabletek (600 mg)	Prosím, použijte tabletu jiné síly*	20 tabletek (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 tabletek (750 mg)	Prosím, použijte tabletu jiné síly*	25 tabletek (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 tabletek (825 mg)	Prosím, použijte tabletu jiné síly*	Prosím, použijte tabletu jiné síly*	136 ml

\*Neexistuje žádná kombinace sil tabletek, která umožňuje dosažení této cílové koncentrace; proto, prosím, použijte tabletu jiné síly.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml z tabletek Tamiflu:

1. Do skleněné kádinky vhodné velikosti nalijte uvedené množství vody obsahující natrium-benzoát 0,05 % w/v jako konzervační prostředek.
2. Otevřete uvedené množství tabletek přípravku Tamiflu a obsah každé tabletky vysypejte přímo do skleněné kádinky s vodou s konzervačním prostředkem.
3. Vhodným nástrojem míchejte po dobu 2 minut.  
(Poznámka: Lék, oseltamivir-fosfát, se ve vodě rychle rozpouští. Suspenze je způsobená přítomností některých pomocných látek z tabletek přípravku Tamiflu, které jsou nerozpustné).

4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
6. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.  
(Poznámka: Tuto složenou suspenzi je třeba před podáním jemně protřepat, aby se minimalizovala tendence k zadržování vzduchu).
7. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývající materiál musí být po ukončení léčby zlikvidován. Je doporučeno zajistit tuto informaci buď připojením dodatečného štítku na lahvičku, nebo doplněním instrukcí na lékárnickém informačním štítku.
8. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami uchovávání (viz bod 6.3).

Umístěte na lahvičku lékárenský štítek (etiketu), který obsahuje jméno pacienta, instrukce pro dávkování, datum spotřeby, název léčivého přípravku a jakékoli další vyžadované informace v souladu s místními lékárenskými předpisy. Pro přesné pokyny pro dávkování viz tabulka níže.

#### **Přehledná tabulka dávkování suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti ve věku 1 roku nebo starší**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem jednotlivé dávky 6 mg/ml</b>	<b>Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)</b>	<b>Dávka k profylaxi (po dobu 10 dnů)</b>
10 kg až 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml dvakrát denně	5 ml jednou denně
> 15 kg až 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dvakrát denně	7,5 ml jednou denně
> 23 kg až 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dvakrát denně	10 ml jednou denně
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dvakrát denně	12,5 ml jednou denně

Odeberte suspenzi připravenou v lékárně do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (podle dávkovací tabulky výše) na stříkačce pro perorální podání pro každého pacienta.

Odpovídající dávka musí být připravena ošetřovatelem smícháním s odpovídajícím množstvím slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti.

#### Děti mladší než 1 rok

Tento postup popisuje přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml, která poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi o koncentraci 6 mg/ml z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku.

Za prvé, vypočtete celkový objem potřebný pro smíchání a přípravu dávky pro jednotlivého pacienta. Celkový požadovaný objem se určuje podle tělesné hmotnosti každého pacienta, jak je znázorněno v tabulce níže. Odebrání přesného objemu k přípravě až 10 dávek včetně ztrát (odebrání 2 léčebných dávek denně po dobu 5 dnů), je vyznačeno v posledním sloupci níže uvedené tabulky:

#### **Objem suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně podle tělesné hmotnosti pacienta**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Nejsou zahrnuty ztráty při odměřování</b>	<b>Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml) Jsou zahrnuty ztráty při odměřování</b>
≤ 7 kg	až 40 ml	50 ml
> 7 kg až 10 kg	50 ml	60 ml nebo 75 ml*

\* Záleží na použité síle tobolky.



Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,05 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše) suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně, jak ukazuje tabulka níže:

**Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu výsledné suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené v lékárně**

Celkový objem výsledné suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 tobolky (300 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	10 tobolek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	8 tobolek (360 mg)	12 tobolek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	74 ml

\* Neexistuje žádná kombinace sil tobolek, která umožňuje dosažení této cílové koncentrace; proto, prosím, použijte tobolku jiné síly.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze o koncentraci 6 mg/ml z tobolek Tamiflu:

1. Do skleněné kádinky vhodné velikosti nalijte uvedené množství vody obsahující natrium-benzoát 0,05 % w/v jako konzervační prostředek.
2. Otevřete uvedené množství tobolek přípravku Tamiflu a obsah každé tobolky vysypejte přímo do skleněné kádinky s vodou s konzervačním prostředkem.
3. Vhodným nástrojem míchejte po dobu 2 minut.  
(Poznámka: Lék, oseltamivir-fosfát, se ve vodě rychle rozpouští. Suspenze je způsobená přítomností některých pomocných látek z tobolek přípravku Tamiflu, které jsou nerozpustné).
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
6. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.  
(Poznámka: Tuto složenou suspenzi je třeba před podáním jemně protřepat, aby se minimalizovala tendence k zadržování vzduchu).
7. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývající materiál musí být po ukončení léčby zlikvidován. Je doporučeno zajistit tuto informaci buď připojením dodatečného štítku na lahvičku, nebo doplněním instrukcí na lékárnickém informačním štítku.
8. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami uchovávání (viz bod 6.3).

Umístěte na lahvičku lékárenský štítek, který obsahuje jméno pacienta, instrukce pro dávkování, datum spotřeby, název léčivého přípravku a jakékoli další vyžadované informace v souladu s místními lékárenskými předpisy. Pro přesné pokyny pro dávkování viz tabulka níže.

**Přehledná tabulka dávkování suspenze o koncentraci 6 mg/ml připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti mladší než 1 rok**

<b>Tělesná hmotnost (zaokrouhlení na nejbližší 0,5 kg)</b>	<b>Dávka (mg)</b>	<b>Objem jednotlivé dávky (6 mg/ml)</b>	<b>Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)</b>	<b>Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)</b>	<b>Velikost dávkovače, který je třeba použít (měřítko po 0,1 ml)</b>
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dvakrát denně	1,5 ml jednou denně	2,0 ml nebo 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml dvakrát denně	1,8 ml jednou denně	2,0 ml nebo 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml dvakrát denně	2,0 ml jednou denně	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml dvakrát denně	2,3 ml jednou denně	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml dvakrát denně	2,5 ml jednou denně	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml dvakrát denně	2,8 ml jednou denně	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dvakrát denně	3,0 ml jednou denně	3,0 ml (nebo 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dvakrát denně	3,3 ml jednou denně	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dvakrát denně	3,5 ml jednou denně	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dvakrát denně	3,8 ml jednou denně	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dvakrát denně	4,0 ml jednou denně	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dvakrát denně	4,3 ml jednou denně	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dvakrát denně	4,5 ml jednou denně	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dvakrát denně	4,8 ml jednou denně	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dvakrát denně	5,0 ml jednou denně	5,0 ml

Odeberte suspenzi připravenou v lékárně do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (podle dávkovací tabulky výše) na stříkačce pro perorální podání pro každého pacienta.

Odpovídající dávka musí být připravena ošetřovatelem smícháním s odpovídajícím množstvím slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti.

#### Domácí příprava

Pokud není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze, musí být použita suspenze připravená v lékárně z přípravku Tamiflu tobolky (podrobný postup výše). Pokud není k dispozici komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ani suspenze připravená v lékárně, lze suspenzi přípravku Tamiflu připravit doma.

Pokud jsou pro požadovanou dávku k dispozici odpovídající síly tobolek, podá se dávka tak, že se otevře tobolka a její obsah se smíchá s ne více než jednou čajovou lžičkou vhodného slazeného pokrmu. Hořkou chuť lze zamaskovat pokrmy, jako jsou sladká voda, čokoládový sirup, třešňový

sirup nebo dezertní polevy (jako např. karamelová nebo čokoládová). Směs je třeba smíchat a veškerý obsah podat pacientovi. Směs se musí spolknout okamžitě poté, co je připravena.

Pokud jsou k dispozici pouze 75 mg tobolky a je třeba podat dávku 30 nebo 45 mg, příprava suspenze přípravku Tamiflu zahrnuje další kroky. Podrobný postup lze nalézt v příbalové informaci přípravku Tamiflu tobolky v bodě „Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu“.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/02/222/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. června 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. června 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamiflu 6 mg/ml prášek pro perorální suspenzi

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml rekonstituované suspenze obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím oseltamivirum 6 mg.

Jedna lahev rekonstituované suspenze (65 ml) obsahuje 390 mg oseltamivirum.

Pomocné látky se známým účinkem:

5 ml oseltamiviru suspenze dodává 0,9 g sorbitolu.

7,5 ml oseltamiviru suspenze dodává 1,3 g sorbitolu.

10 ml oseltamiviru suspenze dodává 1,7 g sorbitolu.

12,5 ml oseltamiviru suspenze dodává 2,1 g sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

Prášek je granulát nebo shluklý granulát bílé až světle žluté barvy.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### *Léčba chřipky*

Přípravek Tamiflu je indikován k léčbě dospělých a dětí, včetně novorozenců narozených v termínu, u kterých se projeví příznaky typické pro chřipku v době jejího výskytu v okolní populaci. Účinnost byla prokázána v případě, že léčba byla zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků.

#### *Prevence chřipky*

- Postexpoziciční prevence u jedinců ve věku 1 roku nebo starších po kontaktu s klinicky diagnostikovaným případem infekce v době, kdy je virus chřipky přítomen v populaci.
- Odpovídající použití přípravku Tamiflu pro prevenci chřipky by mělo být založeno na individuálním přístupu – v závislosti na konkrétních podmínkách a s ohledem na možnou ochranu určitých skupin pacientů. Ve výjimečných situacích (např. v případě, když se neshoduje kmen viru přítomný v populaci s kmenem použitým pro přípravu vakcíny, a v okamžiku pandemie) by měla být zvážena možnost sezónní prevence u jedinců ve věku jednoho roku a starších.
- Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem u dětí mladších 1 roku (viz bod 5.2).

Tamiflu není náhradou za vakcinaci proti chřipce.

Použití protivirových přípravků pro léčbu a prevenci chřipky by mělo být založeno na oficiálním doporučení. Při rozhodování o užití oseltamiviru pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů, zvážit dostupné informace o vzorcích citlivosti viru chřipky na jednotlivé léky pro každou sezónu a dopad nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů (viz bod 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Tamiflu tvrdé tobolky a Tamiflu suspenze jsou bioekvivalentní lékové formy s tím, že dávka 75 mg může být podána ve formě

- jedné tobolky o síle 75 mg nebo
- jedné 30 mg tobolky a jedné 45 mg tobolky nebo
- jako jedna 30 mg dávka a jedna 45 mg dávka suspenze.

Dospělí, dospívající nebo děti (> 40 kg), kteří jsou schopni polykat tobolky, mohou užít odpovídající dávky Tamiflu tobolek.

### *Léčba*

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé: Doporučená perorální dávka je 75 mg oseltamiviru dvakrát denně po dobu 5 dnů.

### Pediatrická populace

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší: Doporučená dávka Tamiflu 6 mg/ml perorální suspenze je uvedena v tabulce níže. Tamiflu tobolky o síle 30 mg a 45 mg jsou dostupné jako alternativa k užívání doporučených dávek Tamiflu 6 mg/ml suspenze.

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší je doporučeno následující dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>	<b>Množství perorální suspenze, které má být nabráno</b>
10 kg až 15 kg	30 mg dvakrát denně	5 ml dvakrát denně
> 15 kg do 23 kg	45 mg dvakrát denně	7,5 ml dvakrát denně
> 23 kg do 40 kg	60 mg dvakrát denně	10 ml dvakrát denně
> 40 kg	75 mg dvakrát denně	12,5 ml dvakrát denně

Děti, které váží > 40 kg a které jsou schopny polykat tobolky, mohou být léčeny tobolkami v dávkování doporučeném pro dospělé pacienty, tj. 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů, jako alternativa užívání doporučených dávek Tamiflu suspenze.

Pro děti mladší než 1 rok: Doporučená léčebná dávka pro děti ve věku 0-12 měsíců je 3 mg/kg dvakrát denně. To je založeno na farmakokinetických a bezpečnostních údajích, které ukazují, že tato dávka u dětí ve věku 0-12 měsíců zabezpečuje plazmatickou koncentraci proléčiva a aktivního metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů klinicky účinná a s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých (viz bod 5.2).

Pro dávkování u dětí ve věku 0-12 měsíců, které potřebují dávku 1 ml až 3 ml přípravku Tamiflu 6 mg/ml perorální suspenze, je třeba použít perorální dávkovač o objemu 3 ml (s měřítkem po 0,1 ml). Pro vyšší dávky je třeba použít injekční stříkačku o objemu 10 ml. Následující dávkovací režim je doporučen pro léčbu dětí mladších než 1 rok:

**Tabulka dávkování oseltamiviru pro děti mladší než 1 rok: 3 mg/kg dvakrát denně**

<b>Tělesná hmotnost*</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>	<b>Množství perorální suspenze, které má být nabráno</b>	<b>Velikost dávkovače, který je třeba použít</b>
3 kg	9 mg dvakrát denně	1,5 ml dvakrát denně	3 ml
3,5 kg	10,5 mg dvakrát denně	1,8 ml dvakrát denně	3 ml
4 kg	12 mg dvakrát denně	2,0 ml dvakrát denně	3 ml
4,5 kg	13,5 mg dvakrát denně	2,3 ml dvakrát denně	3 ml
5 kg	15 mg dvakrát denně	2,5 ml dvakrát denně	3 ml
5,5 kg	16,5 mg dvakrát denně	2,8 ml dvakrát denně	3 ml
6 kg	18 mg dvakrát denně	3,0 ml dvakrát denně	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg dvakrát denně	3,5 ml dvakrát denně	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg dvakrát denně	4,0 ml dvakrát denně	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg dvakrát denně	4,5 ml dvakrát denně	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg dvakrát denně	5,0 ml dvakrát denně	10 ml

\* Tato tabulka neobsahuje všechny možné tělesné hmotnosti u této populace.

Toto doporučení pro dávkování není určeno pro předčasně narozené děti, tj. narozené v postkoncepčním věku pod 36 týdnů. Pro tyto pacienty jsou k dispozici nedostatečné údaje a může být u nich vyžadováno rozdílné dávkování z důvodu nezralosti fyziologických funkcí.

PrevencePrevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce

Pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé: Doporučená dávka pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu 10 dnů. Léčba má být zahájena co nejdříve během dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší: Tamiflu tobolky o síle 30 mg a 45 mg jsou dostupné jako alternativa k doporučené profylaktické dávce přípravku Tamiflu 6 mg/ml suspenze.

Doporučená dávka Tamiflu pro prevenci chřipky po kontaktu s klinicky diagnostikovaným případem infekce je:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 10 dnů</b>	<b>Množství perorální suspenze, které má být nabráno</b>
10 kg až 15 kg	30 mg jednou denně	5 ml jednou denně
> 15 kg do 23 kg	45 mg jednou denně	7,5 ml jednou denně
> 23 kg do 40 kg	60 mg jednou denně	10 ml jednou denně
> 40 kg	75 mg jednou denně	12,5 ml jednou denně

Dětem, které váží > 40 kg a které jsou schopny polykat tobolky, mohou být preventivně podávány také 75 mg tobolky jednou denně po dobu 10 dnů jako alternativa k užívání doporučených dávek Tamiflu suspenze.

Pro děti mladší než 1 rok: Doporučená profylaktická dávka pro děti mladší než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. To je založeno na klinických údajích u dětí ve věku > 1 rok a u dospělých, které prokazují, že profylaktická dávka ekvivalentní polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky.

V případě pandemie je třeba pro dávkování u dětí mladších než 1 rok, které potřebují dávku 1 ml až 3 ml přípravku Tamiflu 6 mg/ml perorální suspenze, použít perorální dávkovač o objemu 3 ml (s měřítkem po 0,1 ml). Pro vyšší dávky je třeba použít injekční stříkačku o objemu 10 ml.

Pro děti mladší než 1 rok je doporučeno následující dávkování:

**Tabulka dávkování oseltamiviru pro děti mladší než 1 rok: 3 mg/kg jednou denně**

Tělesná hmotnost*	Doporučená dávka na 10 dnů	Množství perorální suspenze, které má být nabráno	Velikost dávkovače, který je třeba použít
3 kg	9 mg jednou denně	1,5 ml jednou denně	3 ml
3,5 kg	10,5 mg jednou denně	1,8 ml jednou denně	3 ml
4 kg	12 mg jednou denně	2,0 ml jednou denně	3 ml
4,5 kg	13,5 mg jednou denně	2,3 ml jednou denně	3 ml
5 kg	15 mg jednou denně	2,5 ml jednou denně	3 ml
5,5 kg	16,5 mg jednou denně	2,8 ml jednou denně	3 ml
6 kg	18 mg jednou denně	3,0 ml jednou denně	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg jednou denně	3,5 ml jednou denně	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg jednou denně	4,0 ml jednou denně	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg jednou denně	4,5 ml jednou denně	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg jednou denně	5,0 ml jednou denně	10 ml

\* Tato tabulka neobsahuje všechny možné tělesné hmotnosti u této populace.

Toto doporučení pro dávkování není určeno pro předčasně narozené děti, tj. narozené v postkoncepčním věku pod 36 týdnů. Pro tyto pacienty jsou k dispozici nedostatečné údaje a může být u nich vyžadováno rozdílné dávkování z důvodu nezralosti fyziologických funkcí.

Prevence během epidemie chřipky v populaci

Prevence během epidemie chřipky nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pro prevenci chřipky během jejího propuknutí v populaci je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu až 6 týdnů.

Zvláštní skupiny pacientůZhoršená funkce jater

U pacientů s jaterní dysfunkcí není třeba žádná úprava dávkování jak pro léčbu, tak pro prevenci chřipky. U pediatrických pacientů s jaterní poruchou nebyly provedeny žádné studie.

Zhoršená funkce ledvin

Léčba chřipky: U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro léčbu
> 60 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) dvakrát denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednorázová dávka

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

Prevence chřipky: U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro prevenci</b>
> 60 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) každý druhý den
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé druhé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou týdně

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

Vzhledem k nedostatečným klinickým údajům u dětí (ve věku 12 let a mladších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

#### *Starší pacienti*

Není třeba žádná úprava dávkování, v případě, že se u nich nevyskytuje středně závažné nebo závažné postižení ledvin.

#### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

U pacientů s oslabeným imunitním systémem byla hodnocena delší sezónní profylaxe chřipky po dobu až 12 týdnů (viz body 4.4, 4.8. a 5.1).

#### Způsob podání

Každé balení přípravku obsahuje perorální dávkovač o objemu 3 ml a 10 ml.

Doporučuje se, aby přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi byl před výdejem pacientovi připraven lékárníkem (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Oseltamivir je účinný pouze u onemocnění způsobeného virem chřipky. Neexistuje žádný důkaz o účinnosti přípravku u jakéhokoli jiného onemocnění způsobeného infekčním agens jiným než jsou viry chřipky (viz bod 5.1).

Tamiflu není náhradou vakcinace proti chřipce. Použití přípravku Tamiflu nesmí ovlivnit zhodnocení jedinců pro každoroční očkování proti chřipce. Ochrana proti chřipce při užití Tamiflu trvá pouze po dobu podávání přípravku Tamiflu. Přípravek Tamiflu má být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci. Citlivost cirkulujících virových kmenů chřipky na oseltamivir byla prokázána jako vysoce proměnlivá (viz bod 5.1). Z tohoto důvodu mají předepisující lékaři při rozhodování, zda použít přípravek Tamiflu, vzít v úvahu poslední dostupné informace týkající se vzorců citlivosti současně cirkulujících virů na oseltamivir.

#### Souběžné závažné onemocnění

Nejsou k dispozici informace o bezpečnosti a účinnosti oseltamiviru u pacientů, jejichž zdravotní stav z důvodů jakékoli nemoci je natolik vážný, že vyžaduje okamžitou hospitalizaci.

#### Pacienti se sníženou funkcí imunitního systému

Účinnost oseltamiviru při léčbě nebo profylaxi chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyla jednoznačně stanovena (viz bod 5.1).



### Kardiální/respirační onemocnění

Účinnost oseltamiviru při léčbě pacientů s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s respiračním onemocněním nebyla stanovena. Nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci komplikací při srovnání skupin pacientů léčených přípravkem a placebem (viz bod 5.1).

### Pediatrická populace

Žádné údaje, na základě kterých by bylo možné stanovit doporučení pro dávkování u nedonošených dětí (< 36 týdnů postkoncepčního věku), zatím nejsou k dispozici.

### Závažné poškození ledvin

U dospívajících (ve věku 13 až 17 let) a dospělých pacientů se závažným poškozením ledvin je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí (ve věku 1 roku nebo starších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

### Neuropsychiatrické příhody

Neuropsychiatrické příhody byly hlášeny v průběhu podávání přípravku Tamiflu pacientům s chřipkou, především pak u dětí a dospívajících. Tyto příhody byly také zaznamenány pacienty s chřipkou, kterým nebyl oseltamivir podáván. Pacienti by měli být pozorně sledováni, pokud jde o změny chování, a u každého pacienta by měl být pečlivě zvážen poměr rizik a prospěchu pokračující léčby (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Pacienti s vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by neměli tento lék užívat.

Sorbitol může mít mírný laxativní účinek.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Farmakokinetické vlastnosti oseltamiviru, jako je nízká vazba na bílkoviny a metabolismus nezávislý na systému CYP450 a glukuronidázovém systému (viz bod 5.2) naznačují, že klinicky významné lékové interakce skrze tyto mechanismy jsou nepravděpodobné.

### Probenecid

Úprava dávky v případě, že přípravek je současně podáván s probenecidem, není nutná u pacientů s normální funkcí ledvin. Současné podávání probenecidu, účinného inhibitoru aniontové renální tubulární sekrece, vede k přibližně dvojnásobnému zvýšení expozice vůči aktivnímu metabolitu oseltamiviru.

### Amoxicilin

Oseltamivir nemá kinetické interakce s amoxicilinem, který je vylučován stejnou cestou, což naznačuje slabou interakci oseltamiviru s tímto systémem.

### Vylučování ledvinami

Klinicky významné lékové interakce v důsledku kompetice o renální tubulární sekreci jsou nepravděpodobné vzhledem ke známé bezpečnosti širší většiny těchto látek, charakteru eliminace účinného metabolitu (glomerulární filtrace a aniontová tubulární sekrece) a exkreční kapacitě vylučovacích cest. Zvýšená pozornost je nicméně doporučena v případě, že s oseltamivirem jsou užívány společně vylučované látky s úzkým terapeutickým rozmezím (např. chlorpropamid, metotrexát, fenylbutazon).

### Další informace

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce oseltamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem, antacidy (hydroxidy hořčíku a hliníku a uhličitany vápníku), rimantadinem nebo warfarinem (u pacientů stabilních na warfarinu a bez chřipky).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Vzhledem k tomu, že doposud nebyly prováděny žádné kontrolované klinické studie týkající se podávání oseltamiviru těhotným ženám, jsou k dispozici pouze omezené údaje z hlášení po uvedení léku na trh a z retrospektivních observačních hlášení o bezpečnosti. Tyto údaje společně s výsledky studií u zvířat nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý vliv na těhotenství, embryonální/fetální nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Těhotné ženy mohou užívat Tamiflu po zvážení dostupných informací o bezpečnosti, patogenitě cirkulujícího virového kmene chřipky a zdravotního stavu těhotné ženy.

### Kojení

Oseltamivir a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány do mléka kojících samic potkanů. Jsou k dispozici velmi omezené informace o kojených dětech, jejichž matky užívaly oseltamivir a údaje týkající se vylučování oseltamiviru do mateřského mléka. Omezené množství údajů prokázalo, že oseltamivir a jeho aktivní metabolit byly detekovány v mateřském mléce, avšak jejich hladiny byly nízké, což by znamenalo subterapeutickou dávku pro kojence. Vezmeme-li v úvahu tyto informace, patogenitu cirkulujícího virového kmenu chřipky a zdravotní stav kojící ženy, může být zváženo podání oseltamiviru v případě zřejmého prospěchu pro kojící matku.

### Fertilita

Na základě preklinických údajů není prokázáno, že přípravek Tamiflu má jakýkoli vliv na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 6049 dospělých/dospívajících a 1473 pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Tamiflu nebo placebo k léčbě chřipky a na údajích od 3990 dospělých/dospívajících a 253 pediatrických pacientů dostávajících přípravek Tamiflu nebo placebo/žádná léčba k profylaxi chřipky v klinických studiích. Kromě toho byl přípravek Tamiflu nebo placebo podáván k profylaxi chřipky 475 pacientům s oslabeným imunitním systémem (včetně 18 dětí, z nichž 10 dostávalo přípravek Tamiflu a 8 placebo).

U dospělých/dospívajících byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky nauzea a zvracení a ve studiích prevence pak nauzea. Většina těchto nežádoucích účinků byla zaznamenána jako ojedinělá událost první nebo druhý den léčby a odezněla spontánně během 1-2 dnů. U dětí bylo nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem zvracení. U většiny pacientů nevedly tyto nežádoucí účinky k přerušení léčby přípravkem Tamiflu.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh: anafylaktické a anafylaktoidní reakce, poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka), angioneurotický edém, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, gastrointestinální krvácení a neuropsychiatrické poruchy. (Co se týče neuropsychiatrických poruch viz bod 4.4)

### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou rozděleny do následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ). Nežádoucí účinky jsou zařazeny do odpovídajících kategorií v tabulce podle dat shromážděných z klinických studií.

*Léčba a prevence chřipky u dospělých a dospívajících:*

Nežádoucí účinky, které se ve studiích hodnotících léčbu a prevenci u dospělých/dospívajících při doporučené dávce (75 mg 2x denně po dobu 5 dnů k léčbě a 75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů k profylaxi) objevovaly nejčastěji, jsou shrnuty v Tabulce 1.

Bezpečnostní profil zaznamenaný u pacientů, kteří dostávali doporučenou dávku přípravku Tamiflu k profylaxi (75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů), byl kvalitativně podobný bezpečnostnímu profilu, který byl pozorován v léčebných studiích, navzdory delšímu trvání podávání přípravku ve studiích profylaxe.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Bronchitida, Herpes simplex, Nazofaryngitida, Infekce horních cest dýchacích, Sinusitida		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Reakce přecitlivělosti	Anafylaktické reakce, Anafylaktoidní reakce
<b>Psychiatrické poruchy</b>				Agitovanost, Abnormální chování, Úzkost, Zmatenost, Bludy, Delirium, Halucinace, Noční můry, Sebepoškozování
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Insomnie	Změněná míra vědomí, Křeče	
<b>Poruchy oka</b>				Porucha zraku
<b>Srdeční poruchy</b>			Srdeční arytmie	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, Bolest v krku, Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea	Zvracení, Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie		Gastrointestinální krvácení, Hemoragická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Zvýšené jaterní enzymy	Fulminantní hepatitida, Selhání jater, Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			Ekzém, Dermatitida, Vyrážka, Kopřivka	Angioneurotický edém, Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Bolest, Závratě (včetně vertiga), Únava, Pyrexie, Bolest končetiny		

### Léčba a prevence chřipky u dětí:

Klinických studií hodnotících oseltamivir podávaný k léčbě chřipky se účastnilo celkem 1473 dětí (včetně jinak zdravých dětí ve věku 1-12 let a dětí s astmatem ve věku 6-12 let). Z těchto dětí 851 dětí dostávalo léčbu oseltamivirem pomocí suspenze. Celkem 158 dětí dostávalo doporučenou dávku přípravku Tamiflu jednou denně ve studii postexpoziční profylaxe v domácím prostředí (n = 99), 6týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi (n = 49) a 12týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi u subjektů s oslabeným imunitním systémem (n = 10).

Tabulka 2 udává nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

**Tabulka 2** Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu pro léčbu a prevenci chřipky u dětí (dávkování na základě věku/tělesné hmotnosti [30 mg až 75 mg jednou denně])

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Otitis media		
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy		
<b>Poruchy oka</b>		Konjunktivitida (včetně zarudnutí oka, sekrece z oka a bolesti oka)		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Bolest ucha	Onemocnění bubínku	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel, Nazální kongesce	Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Zvracení	Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie, Nauzea		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Dermatitida (včetně alergické a atopické dermatitidy)	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému*

Chřipka může být spojená s různými neurologickými a behaviorálními příznaky, které mohou zahrnovat příhody, jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, které v některých případech mohou končit úmrtím. Tyto příhody se mohou objevit na pozadí encefalitidy nebo encefalopatie, ale mohou se objevit i bez zřejmého závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří dostávali přípravek Tamiflu, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny křeče a delirium (včetně příznaků, jako jsou změněná míra vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry), které v ojedinělých případech vedly k sebepoškozování nebo úmrtí. Tyto příhody byly hlášeny primárně mezi pediatrickými a dospívajícími pacienty a často měly náhlý nástup a rychlý průběh. Podíl přípravku Tamiflu na těchto příhodách není znám. Tyto neuropsychiatrické příhody byly rovněž hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří přípravek Tamiflu neužívali.

### *Poruchy jater a žlučových cest*

Poruchy jater a žlučových cest, včetně hepatitidy a zvýšených jaterních enzymů, u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnují fatální fulminantní hepatitidu/selhání jater.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace (děti mladší než jeden rok)*

Ve dvou studiích, které si kladly za cíl charakterizovat farmakokinetiku, farmakodynamiku a bezpečnost léčby oseltamivirem u 135 dětí prokazatelně infikovaných chřipkovým virem a mladších jednoho roku, byl bezpečnostní profil podobný v jednotlivých věkových kohortách. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly zvracení, průjem a opruzeniny (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro předčasně narozené děti v postkoncepčním věku pod 36 týdnů.

Dostupné informace o bezpečnosti podávání oseltamiviru na léčbu chřipky dětem mladším než jeden rok, získané z prospektivních a retrospektivních pozorovacích klinických studií (kterých se zúčastnilo více než 2 400 dětí této věkové kategorie), a na základě průzkumu epidemiologických databází a hlášení po uvedení léku na trh, naznačují, že bezpečnostní profil u dětí mladších než jeden rok je podobný stanovenému bezpečnostnímu profilu u dětí ve věku jednoho roku a starších.

#### *Starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo s chronickým respiračním onemocněním*

Populace pacientů zahrnutá ve studiích hodnotících léčbu chřipky je složená z jinak zdravých dospělých/dospívajících a „rizikových“ pacientů (pacienti s vyšším rizikem rozvoje komplikací v souvislosti s chřipkou, např. starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce nebo respiračním onemocněním). Bezpečnostní profil u „rizikových“ pacientů byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dospělých/dospívajících.

#### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

Ve 12týdenní studii profylaxe u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let a starších, byl bezpečnostní profil u 238 pacientů, kteří dostávali oseltamivir, konzistentní s tím, který byl dříve pozorovaný v klinických studiích hodnotících profylaxi přípravkem Tamiflu.

#### *Děti s preexistujícím astma bronchiale*

Profil nežádoucích účinků u dětí s preexistujícím astma bronchiale byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dětí.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování přípravkem Tamiflu bylo hlášeno z klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

Nežádoucí příhody hlášené po předávkování byly charakterem a distribucí podobné těm, které byly pozorovány při podávání terapeutických dávek přípravku Tamiflu a které jsou popsány v bodě 4.8 Nežádoucí účinky.

Není známo žádné specifické antidotum.

### Pediatrická populace

Předávkování bylo častěji hlášeno u dětí než u dospělých a dospívajících. Přípravě perorální suspenze přípravku Tamiflu a podávání přípravků Tamiflu dětem je třeba věnovat pečlivou pozornost.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory neuraminidázy ATC kód: J05AH02

Osetamivir fosfát je prolék účinného metabolitu (oseltamivir karboxylát). Účinný metabolit je selektivní inhibitor enzymů neuraminidázy chřipkového viru, což jsou glykoproteiny nacházející se na povrchu viru. Aktivita virového enzymu neuraminidázy je důležitá jak pro průnik viru do dosud neinfikovaných buněk, tak pro uvolnění již dříve zformovaných virových částic z infikovaných buněk a následné rozšíření infekčního viru v těle.

Osetamivir karboxylát inhibuje *in vitro* neuraminidázu viru chřipky typu A i typu B. Osetamivir fosfát *in vitro* inhibuje infekci virem chřipky a jeho replikaci. Osetamivir podaný orálně inhibuje replikaci viru chřipky typu A i B a jejich patogenní potenciál *in vivo* na zvířecích modelech chřipkové infekce při antivirové expozici podobné expozici, jaké je dosaženo u člověka při dávce 75 mg dvakrát denně.

Antivirová aktivita oseltamiviru vůči virům chřipky typu A a B byla podpořena experimentálními provokačními studii u zdravých dobrovolníků.

Hodnoty IC<sub>50</sub> neuraminidázy pro oseltamivir u klinických izolátů viru chřipky typu A se pohybovaly v rozmezí od 0,1 nM do 1,3 nM, pro izoláty virů chřipky typu B je tato hodnota 2,6 nM. Vyšší hodnoty IC<sub>50</sub> u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

#### Klinické studie

##### *Léčba chřipkové infekce*

Indikace je založena na klinických studiích běžně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A.

Osetamivir je účinný pouze u onemocnění způsobených chřipkovými viry. Statistické analýzy jsou proto uvedeny pouze pro pacienty infikované viry chřipky. V souhrnu populace z léčebné studie, která zahrnovala jak pacienty infikované, tak i neinfikované (ITT), byla primární účinnost léčby redukována proporcionálně k počtu neinfikovaných pacientů. V souhrnné skupině všech léčených jedinců byla infekce chřipky potvrzena u 67 % zařazených pacientů (rozmezí 46 % až 74 %). 64 % starších jedinců bylo infikováno viry chřipky, 62% jedinců s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s onemocněním dýchacího ústrojí bylo infikováno viry chřipky. Ve všech klinických studiích III. fáze byli pacienti zařazováni pouze v období, kdy chřipka cirkulovala v místní populaci.

*Dospělí a dospívající ve věku 13 let a více:* Pacienti byli shledáni vhodnými pro zařazení do studií, pokud do 36 hodin nahlásili nástup příznaků typických pro chřipku, měli horečku  $\geq 37,8$  °C, která byla doprovázena alespoň jedním z respiračních příznaků (kašel, nazální příznaky nebo zduřený krk) a nejméně jedním systémovým příznakem (myalgie, zimnice/pocení, malátnost, únava nebo bolest hlavy). Ve výsledcích souhrnné analýzy dat od všech dospělých pacientů a dospívajících zařazených do léčebných klinických studií (N=2413) a užívajících oseltamivir v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů se snížil medián trvání onemocnění chřipkou přibližně o jeden den z hodnoty 5,2 dnů (95% CI 4,9-5,5 dnů) v placebové skupině na hodnotu 4,2 dny (95% CI 4,0-4,4 dny;  $p \leq 0,0001$ ).

Počet pacientů, u kterých došlo v průběhu léčby k rozvoji specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky, byl snížen z 12,7 % (135/1063) v placebové skupině na 8,6 % (116/1350) ve skupině pacientů léčené oseltamivirem ( $p = 0,0012$ ).

Léčba chřipky u vysoce rizikových skupin pacientů: Medián trvání onemocnění chřipkou u starších pacientů ( $\geq 65$  let) a u pacientů s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním léčených oseltamivirem v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů nebyl významně snížen. Celkové trvání horečky bylo sníženo o jeden den ve skupině léčené oseltamivirem. U starších pacientů infikovaných virem chřipky oseltamivir významně snížil incidenci specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) léčených antibiotiky z 19 % (52/268) v placebové skupině na 12 % (29/250) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,0156$ ).

U pacientů infikovaných virem chřipky s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním byla hodnota kombinované incidence komplikací onemocnění dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky 17 % (22/133) v placebové skupině a 14 % (16/118) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,5976$ ).

Léčba chřipky u dětí: Ve studii s jinak zdravými dětmi (u 65 % prokázána infekce viry chřipky) ve věku od 1 roku do 12 let (průměrný věk 5,3 let), které měly horečku ( $\geq 37,8$  °C) doprovázenou kašlem nebo rýmou, bylo 67 % dětí infikováno virem chřipky typu A a 33 % virem chřipky typu B. Léčba oseltamivirem, která byla zahájena do 48 hodin po nástupu příznaků chřipky, významně snížila čas nezbytný k dosažení stavu bez nemoci (definovaný jako současný návrat k normálnímu zdraví a aktivitám, spojený s úlevou od horečky, kašle a rýmy) o 1,5 dne (95 % CI 0,6-2,2 dne;  $p < 0,0001$ ) ve srovnání se skupinou na placebo. Oseltamivir snížil incidenci akutní otitis media z 26,5 % (53/200) v placebové skupině na 16 % (29/183) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,013$ ).

Druhá studie byla provedena u 334 dětí s astmatem ve věku od 6 do 12 let, z nichž u 53,6 % byla prokázána infekce viry chřipky. Ve skupině léčené oseltamivirem nebyl medián trvání onemocnění významně snížen. V šestém dni (poslední den léčby) se hodnota FEV<sub>1</sub> zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ( $p = 0,0148$ ) ve skupině na placebo.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tamiflu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě chřipky. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Indikace u dětí mladších než 1 rok je založena na extrapolaci dat účinnosti od starších dětí a doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém modelování dat (viz bod 5.2).

Léčba chřipky typu B: V populaci, u které byla prokázána chřipka, bylo celkově 15 % infikováno virem chřipky typu B, přičemž tato hodnota kolísá od 1 do 33 % v různých studiích. Medián trvání onemocnění u osob infikovaných virem chřipky typu B se nelišil významně mezi léčenými skupinami v jednotlivých klinických studiích. Data získaná u 504 osob infikovaných virem chřipky typu B byla sdružena ze všech klinických studií pro účely analýzy. Oseltamivir zkrátil čas nezbytný ke zmírnění všech příznaků o 0,7 dne (95% CI 0,1-1,6 dne;  $p = 0,022$ ), a dobu trvání horečky ( $\geq 37,8$  °C), kašle a rýmy o jeden den (95% CI 0,4-1,7 dne;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem.

#### *Prevence chřipky*

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytujícího chřipkového onemocnění byla prokázána ve studii postexpoziční prevence chřipky v domácnostech a ve dvou studiích sezónní prevence. Primárním parametrem účinnosti ve všech těchto studiích byla incidence laboratorně potvrzené chřipky. Protože virulence chřipkové epidemie je nepředvídatelná a liší se v různých oblastech a během různých období, počet léčených osob (NNT) nutný k prevenci jednoho případu onemocnění chřipkou se liší.

Prevence po styku s chřipkovým onemocněním: Ve studii prevence po kontaktu s chřipkovým onemocněním (12,6 % osob očkovaných proti chřipce) byla prevence oseltamivirem v dávce 75 mg jednou denně zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků chřipky u nemocné osoby a trvala sedm dnů. Chřipka byla potvrzena u 163 z celkového počtu 377 nemocných osob. Oseltamivir významně snížil incidenci klinického onemocnění chřipkou u osob po kontaktu s potvrzeným případem chřipky z počtu 24/200 (12 %) případů ve skupině na placebo na 2/205 (1 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Počet osob vyžadujících léčbu (NNT) po



kontakty s potvrzenými případy chřipky byla 10 (95%, CI 9-12) a 16 (95 %, CI 15-19) a v celé populaci (ITT) bez ohledu na fázi onemocnění u nemocné osoby.

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytující chřipky byla potvrzena v postexpoziční studii prevence v domácnostech, která zahrnovala dospělé, adolescenty a děti ve věku 1 až 12 let, a to jak případy onemocnění, tak kontakty v rodině. Primárním parametrem účinnosti byla v této studii incidence laboratorně potvrzeného klinického onemocnění chřipkou u členů domácnosti. Profylaxe oseltamivirem trvala po dobu 10 dnů. V celkové populaci byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky u členů domácností 20 % (27/136) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 7 % (10/135) ve skupině, kde byl oseltamivir preventivně podáván (62,7 % snížení [95 % CI 26,0-81,2; p = 0,0042]). U členů domácnosti, kde se vyskytla laboratorně potvrzená chřipka, byla incidence chřipky 26 % (23/89) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 11 % (9/84) ve skupině, kde byl oseltamivir podáván (58,5 % snížení [95 % CI 15,6-79,6; p = 0,0114]).

Podle vybrané analýzy ve skupině dětí ve věku 1 až 12 let byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky výrazně snížena z 19 % (21/111) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, na 7 % (7/104) ve skupině, kde byl oseltamivir preventivně podáván (64,4 % snížení [95 % CI 15,8-85,0; p = 0,0188]). V této studii u dětí, které ve výchozím bodě studie již nešířily virus, se incidence laboratorně potvrzené chřipky snížila z 21 % (15/70) ve skupině, která nedostávala preventivní léčbu, na 4 % (2/47) ve skupině, která byla preventivně léčena (80,1 % snížení [95 % CI 22,0-94,9; p = 0,0206]). Hodnota NNT pro celkovou pediatrickou populaci byla 9 (95 % CI 7-24), zatímco ve veškeré populaci (ITT) a v pediatrické skupině, jejíž členové byli v přímém kontaktu s prokázanými případy chřipky (ITTII) byla tato hodnota 8 (95 % CI 6, horní limit není odhadnutelný).

*Prevence v době výskytu chřipkové epidemie v populaci:* V souhrnné analýze dvou dalších klinických studií provedených u neočkovaných a jinak zdravých dospělých oseltamivir podáváný v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6 týdnů významně snížil incidenci klinického chřipkového onemocnění z 25/519 (4,8 %) případů ve skupině na placebo na 6/520 (1,2 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (76% pokles [95 % CI 1,6-5,7; p = 0,0006]) v době propuknutí chřipky v populaci. Hodnota NNT v této studii byla 28 (95 %, CI 24-50).

Ve studii u starších pacientů žijících v domech s pečovatelskou službou, ve které 80 % zařazených osob bylo očkováno v sezóně provedení studie, oseltamivir v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6 týdnů významně snížil incidenci klinicky potvrzené chřipky z 12/272 (4,4 %) případů ve skupině na placebo na 1/276 (0,4 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 1,5-6,6; p = 0,0015]). Hodnota NNT v této studii byla 25 (95% CI 23-62).

*Profylaxe chřipky u pacientů s oslabeným imunitním systémem:* Byla provedena dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie na sezónní prevenci chřipky u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, (388 pacientů po transplantaci solidních orgánů [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 pacientů po transplantaci kmenových hemopoetických buněk [43 placebo; 44 oseltamivir;], žádný pacient s dalšími stavy snižujícími imunitu), včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let. Primárním cílovým ukazatelem v této studii byla incidence laboratorně potvrzené klinické chřipky podle zjištěné virové kultury a/nebo čtyřnásobného vzestupu protilátek HAI. Incidence laboratorně potvrzené, klinické chřipky byl 2,9 % (7/238) ve skupině, kde bylo podáváno placebo, a 2,1 % (5/237) ve skupině léčené oseltamivirem (95 % CI -2,3 % – 4,1 %; p = 0,772).

Specifické studie ke zjištění snížení rizika komplikací onemocnění nebyly zatím provedeny.

#### *Rezistence na oseltamivir*

*Klinické studie:* Riziko vzniku virů chřipky se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěné rezistence na oseltamivir byly zkoumány v průběhu klinických studií podporovaných firmou Roche. Všichni pacienti, u kterých bylo prokázáno nosičství viru rezistentního na oseltamivir, byli dočasnými nosiči a překonali infekci normálně a bez klinického zhoršení.

Populace pacientů	Pacienti s rezistentními mutacemi (%)	
	Fenotyp*	Geno- a fenotyp*
Dospělí a dospívající	4/1 245 (0,32 %)	5/1 245 (0,4 %)
Děti (1 - 12 let)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\* Úplná genotypizace nebyla provedena ve všech studiích.

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po léčbě chřipkového onemocnění v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní) u pacientů s normálním imunitním systémem. V průběhu 12týdenní studie profylaxe u pacientů s oslabeným imunitním systémem nebyla rezistence zaznamenána.

Údaje z klinických studií a sledování: Přírozené mutace spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru byly detekovány ve virech chřipky A a B izolovaných od pacientů, kteří nebyli vystaveni oseltamiviru. Rezistentní kmeny byly také izolovány jak od pacientů s normálním, tak i oslabeným imunitním systémem, kteří byli léčeni oseltamivirem. U pacientů s oslabeným imunitním systémem a malých dětí je v průběhu léčby vyšší riziko vývoje virů rezistentních na oseltamivir.

Bylo zjištěno, že viry rezistentní na oseltamivir, které byly izolovány od pacientů léčených oseltamivirem a laboratorní kmeny virů chřipky rezistentní na oseltamivir, obsahují mutace neuraminidázy N1 a N2. Rezistentní mutace mají tendenci být specifickým subtypem viru. Rezistence spojovaná s mutací H275Y u sezónních kmenů H1N1 se rozšířila od roku 2007. Citlivost na oseltamivir a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně i geograficky. V roce 2008 byla substituce H275Y nalezena u > 99 % cirkulujících izolátů chřipky H1N1 v Evropě. V roce 2009 byla chřipka H1N1 („prasečí chřipka“) téměř jednotně na oseltamivir citlivá, pouze se sporadickými hlášenými týkajícími se rezistence ve spojení jak s léčebným, tak profylaktickým režimem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecné informace

#### *Absorpce*

Po perorálním podání oseltamivir fosfátu (proléčiva) je oseltamivir rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a je extenzivně přeměňován převážně jaterními esterázami na účinný metabolit (oseltamivir karboxylát). Nejméně 75 % perorální dávky se dostává do systémové cirkulace ve formě účinného metabolitu. Expozice proléku je menší než 5 % ve srovnání s účinným metabolitem. Plazmatické koncentrace proléku i jeho účinného metabolitu jsou proporcionalní ve vztahu k dávce a nejsou ovlivněny současným příjmem potravy.

#### *Distribuce*

Průměrný distribuční objem oseltamivir karboxylátu za rovnovážného stavu je u člověka přibližně 23 litrů, což představuje objem ekvivalentní extracelulární tělesné tekutině. Protože aktivita neuraminidázy je extracelulární, oseltamivir karboxylát se dostává do všech klíčových míst chřipkové infekce.

Vazba oseltamivir karboxylátu na lidské plazmatické proteiny je zanedbatelná (přibližně 3 %).

#### *Biotransformace*

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibitorem nejvýznamnějších izoforem cytochromu P450, jak prokázaly *in vitro* studie. Žádné konjugáty fáze 2 každé z obou složek nebyly identifikovány *in vivo*.

#### *Eliminace*

Absorbovaný oseltamivir je primárně (> 90 %) eliminován přeměnou na oseltamivir karboxylát. Ten není dále metabolizován a je vylučován močí. Vrcholové plazmatické koncentrace oseltamivir karboxylátu klesají s biologickým poločasem od 6 do 10 hodin u většiny osob. Účinný metabolit je

kompletně vylučován renální exkrecí. Renální clearance (18,8 l/hod) překračuje rychlost glomerulární filtrace (7,5 l/hod), což naznačuje, že se na vylučování podílí kromě glomerulární filtrace i tubulární sekrece. Méně než 20 % perorálně podané radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Děti mladší než 1 rok: Farmakokinetika, farmakodynamika a bezpečnost přípravku Tamiflu byly hodnoceny ve dvou nekontrolovaných otevřených klinických studiích, do kterých byly rovněž zařazeny děti infikované chřipkovým virem a mladší jednoho roku (n=135). Rychlost clearance aktivního metabolitu, korigovaná na tělesnou hmotnost, se snižovala s věkem nižším než 1 rok. Míra expozice vůči metabolitu rovněž více kolísala u nejmladších dětí. Dostupné údaje naznačují, že míra expozice po dávce 3 mg/kg u dětí ve věku 0-12 měsíců, rezultuje v expozici vůči proléčivu a metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů účinná s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých při použití schválené dávky (viz body 4.1 a 4.2). Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s již prověřeným bezpečnostním profilem dokumentovaným u starších dětí.

Nejsou k dispozici žádné údaje o postexpoziční prevenci chřipky u dětí mladších než 1 rok. Prevence během epidemie chřipky v populaci nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

Děti ve věku 1 roku nebo starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 16 let ve farmakokinetické studii po podání jedné dávky. Farmakokinetika po opakovaném podávání oseltamiviru byla studována u malého počtu dětí zařazených do klinické studie účinnosti léčby. U mladších dětí je clearance proléku i jeho aktivního metabolitu rychlejší než u dospělých, což má za následek nižší expozici vůči dané dávce podané v mg/kg. Dávka 2 mg/kg podaného oseltamiviru vede k expozici vůči oseltamivir karboxylátu srovnatelné s hodnotami dosaženými u dospělých, kteří užívali jednorázovou dávku 75 mg (přibližně 1 mg/kg). Farmakokinetika oseltamiviru u dětí a dospívajících ve věku 12 let nebo starších je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

#### *Starší pacienti*

Expozice účinnému metabolitu v rovnovážném stavu byla u starších pacientů (ve věku 65 až 78 let) o 25 až 35 % vyšší než u dospělých pacientů mladších 65 let při užívání srovnatelných dávek. Biologické poločasy zjištěné u starších pacientů byly podobné poločasům zjištěným u mladších dospělých pacientů. Na základě dostupných údajů o expozici přípravku a jeho snášlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů se středně závažnou nebo závažnou (clearance kreatininu nižší než 60 ml/min) poruchou renálních funkcí (viz bod 4.2).

#### *Poškození ledvin*

Podávání 100 mg oseltamivir fosfátu 2krát denně po dobu pěti dnů pacientům s různým stupněm renálního poškození prokázalo, že expozice vůči oseltamivir karboxylátu je nepřímo úměrná snižující se renální funkci. Informace o dávkování viz bod 4.2.

#### *Poškození jater*

Na základě studií *in vitro* lze odvodit, že není pravděpodobná významně zvýšená expozice vůči oseltamiviru ani významně snížená expozice účinnému metabolitu u pacientů s jaterním poškozením (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané v rámci konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podávání a genotoxicity neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro lidskou populaci. Výsledky konvenčních studií kancerogenity provedené u hlodavců naznačily tendenci zvýšené incidence některých tumorů typických pro studijní druhy hlodavců v závislosti na dávce. Bereme-li v úvahu meze expozice ve vztahu k očekávané expozici při použití u lidí, neovlivňují tato zjištění poměr rizika a prospěchu léčby přípravkem Tamiflu v rámci schválených terapeutických indikací.

Studie teratogenity byly provedeny u potkanů a králíků v dávkách do 1 500 mg/kg/den a 500 mg/kg/den. Žádné účinky na vývoj plodu nebyly pozorovány. Studie fertility u potkanů v dávkách do 1 500 mg/kg/den neprokázaly žádné nežádoucí účinky na obě pohlaví. Ve studiích ovlivnění prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byla zjištěna prodloužená doba vrhnutí při podání dávek 1 500 mg/kg/den; bezpečné rozmezí mezi expozicí u lidí a nejvyšší dávkou, která neměla žádný účinek (500 mg/kg/den) u potkanů představuje 480ti násobek pro oseltamivir a 44ti násobek pro jeho účinný metabolit. Expozice plodu u potkanů a králíků představovala zhruba 15 až 20 % expozice pro matku.

U kojících samic potkanů byl oseltamivir a jeho účinný metabolit vylučován do mateřského mléka. Omezené údaje naznačují, že oseltamivir a aktivní metabolit jsou vylučovány do lidského mléka. Extrapolací dat získaných na zvířatech lze získat odhad vylučování u člověka v množství 0,01 mg oseltamiviru/den a 0,3 mg účinného metabolitu/den.

Potenciál pro senzitivizaci kůže po oseltamiviru byl pozorován u morčat v rámci "testu maximalizace". Přibližně u 50 % zvířat, léčených účinnou látkou v chemicky čisté podobě, byl pozorován erytém po zcitlivění pokožky. Byla rovněž pozorována reverzibilní iritace očí u králíků.

Zatímco podávání velmi vysokých jednotlivých perorálních dávek oseltamivir-fosfátu, až do nejvyšší testované dávky (1310 mg/kg) nemělo na dospělé potkany žádné nežádoucí účinky, stejné dávky u mladých 7-denních mláďat potkanů způsobují toxicitu, včetně uhynutí. Tyto účinky byly pozorovány u dávek 657 mg/kg a vyšších. U dávek 500 mg/kg nebyly žádné nežádoucí účinky pozorovány a to ani u chronické léčby (500 mg/kg/den podávané od 7 do 21 dní po vrhu).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sorbitol (E420)

Dihydrogencitrát sodný (E331[a])

Xanthanová klovatina (E415)

Natrium-benzoát (E211)

Sodná sůl sacharinu (E954)

Oxid titaničitý (E171)

Ovocné aroma (včetně maltodextrinů [škrob], propylenglykolu, arabské klovatiny E414 a identických přírodních příchutí [především banánová, ananasová a broskvová příchut']).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po rekonstituci uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu 10 dnů.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchování po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

100 ml lahev z jantarově zbarveného skla (se šroubovacím PP bezpečnostním uzávěrem, vnější část: polyethylen; vnitřní část: polypropylen; vložka: polyethylen) s 13 g prášku pro přípravu perorální suspenze, adaptér z plastické hmoty (polyethylen s nízkou hustotou), perorální dávkovač o objemu 3 ml (měřítko po 0,1 ml) a 10 ml (měřítko po 0,5 ml) z plastické hmoty (tělo a píst: polypropylen, kroužek na bázi křemíku) a odměrka z plastické hmoty (polypropylen).

Velikost balení: jedna lahev.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je doporučeno, aby Tamiflu perorální suspenze byla připravena lékárníkem před jejím výdejem pacientovi.

Po rekonstituci s 55 ml vody umožní použitelný objem perorální suspenze získat celkem 10 dávek po 30 mg oseltamiviru.

### Příprava perorální suspenze

1. Poklepejte jemně několikrát na uzavřenou lahev, aby se prášek uvolnil.
2. Odměřte 55 ml vody naplněním připravené odměrky k odměrné značce (odměrka je součástí balení přípravku).
3. Přidejte 55 ml vody do lahve, znovu ji uzavřete a protřepávejte uzavřenou lahvičku po dobu 15 vteřin.
4. Odstraňte uzávěr a zatlačte adaptér na lahvi do hrdla lahve.
5. Uzavřete pevně lahev uzávěrem (na vrchní část adaptéru lahve). Tento postup zaručí, že adaptér je na lahvi umístěn ve správné poloze.

Tamiflu prášek pro suspenzi je po rekonstituci opalescentní suspenze bílé až světle nažloutlé barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/222/005

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. listopadu 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamiflu 12 mg/ml prášek pro perorální suspenzi

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml rekonstituované suspenze obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím oseltamivirum 12 mg.

Jedna lahev rekonstituované suspenze (75 ml) obsahuje 900 mg oseltamivirum.

Pomocné látky se známým účinkem:

30 mg oseltamiviru suspenze dodává 0,9 g sorbitolu.

45 mg oseltamiviru suspenze dodává 1,3 g sorbitolu.

60 mg oseltamiviru suspenze dodává 1,7 g sorbitolu.

75 mg oseltamiviru suspenze dodává 2,1 g sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

Prášek je granulát nebo shluklý granulát bílé až světle žluté barvy.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### *Léčba chřipky*

Přípravek Tamiflu je indikován k léčbě dospělých a dětí, včetně novorozenců narozených v termínu, u kterých se projeví příznaky typické pro chřipku v době jejího výskytu v okolní populaci. Účinnost byla prokázána v případě, že léčba byla zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků.

#### *Prevence chřipky*

- Postexpoziciční prevence u jedinců ve věku 1 roku nebo starších po kontaktu s klinicky diagnostikovaným případem infekce v době, kdy je virus chřipky přítomen v populaci.
- Odpovídající použití přípravku Tamiflu pro prevenci chřipky by mělo být založeno na individuálním přístupu – v závislosti na konkrétních podmínkách a s ohledem na možnou ochranu určitých skupin pacientů. Ve výjimečných situacích (např. v případě, když se neshoduje kmen viru přítomný v populaci s kmenem použitým pro přípravu vakcíny, a v okamžiku pandemie) by měla být zvážena možnost sezónní prevence u jedinců ve věku jednoho roku a starších.
- Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem u dětí mladších 1 roku (viz bod 5.2).

Tamiflu není náhradou za vakcinaci proti chřipce.

Použití protivirových přípravků pro léčbu a prevenci chřipky by mělo být založeno na oficiálním doporučení. Při rozhodování o užití oseltamiviru pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů, zvážit dostupné informace o vzorcích citlivosti viru chřipky na jednotlivé léky pro každou sezónu a dopad nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů (viz bod 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Tamiflu tvrdé tobolky a Tamiflu suspenze jsou bioekvivalentní lékové formy s tím, že dávka 75 mg může být podána ve formě

- jedné tobolky o síle 75 mg nebo
- jedné 30 mg tobolky a jedné 45 mg tobolky nebo
- jako jedna 30 mg dávka a jedna 45 mg dávka suspenze.

Dospělí, dospívající nebo děti (> 40 kg), kteří jsou schopni polykat tobolky, mohou užít odpovídající dávky Tamiflu tobolek.

Pro děti mladší než 1 rok: Tato léková forma není vhodná pro podávání u dětí mladších než 1 rok. Pro podrobnější informace viz body níže.

### *Léčba*

Léčba má být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů nástupu příznaků chřipky.

Pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé: Doporučená perorální dávka je 75 mg oseltamiviru dvakrát denně po dobu 5 dnů.

### Pediatrická populace

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší: Doporučená dávka Tamiflu perorální suspenze je uvedena v tabulce níže. Tamiflu tobolky o síle 30 mg a 45 mg jsou dostupné jako alternativa k užívání doporučených dávek Tamiflu suspenze.

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší je doporučeno následující dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 5 dnů</b>
10 kg až 15 kg	30 mg dvakrát denně
> 15 kg do 23 kg	45 mg dvakrát denně
> 23 kg do 40 kg	60 mg dvakrát denně
> 40 kg	75 mg dvakrát denně

Děti, které váží > 40 kg a které jsou schopny polykat tobolky, mohou být léčeny tobolkami v dávkování doporučeném pro dospělé pacienty, tj. 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů, jako alternativa užívání doporučených dávek Tamiflu suspenze.

Pro děti mladší než 1 rok: Tato léková forma (Tamiflu 12 mg/ml prášek pro perorální suspenzi) není vhodná, protože injekční stříkačka obsažená v balení (s označením v mg) neumožňuje vhodnou úpravu dávky a použití injekčních stříkaček s označením v ml může vést k nepříjemným nepřesnostem v dávkování. Pokud není k dispozici léková forma 6 mg/ml perorální suspenze, je třeba dát přednost směsi připravené v lékárně. Další informace naleznete v SPC pro 30 mg, 45 mg a 75 mg tobolky (viz bod 6.6).

### *Prevence*

#### Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce

Pro dospívající (13 až 17 let) a dospělé: Doporučená dávka pro prevenci chřipky po kontaktu s infikovaným jedincem je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu 10 dnů. Léčba má být zahájena co nejdříve během dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.

Pro děti ve věku 1 roku nebo starší: Tamiflu tobolky o síle 30 mg a 45 mg jsou dostupné jako alternativa k doporučené profylaktické dávce přípravku Tamiflu suspenze.



Doporučená dávka Tamiflu pro prevenci chřipky po kontaktu s klinicky diagnostikovaným případem infekce je:

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Doporučená dávka na 10 dnů</b>
10 kg až 15 kg	30 mg jednou denně
> 15 kg do 23 kg	45 mg jednou denně
> 23 kg do 40 kg	60 mg jednou denně
> 40 kg	75 mg jednou denně

Dětem, které váží > 40 kg a které jsou schopny polykat tablety, mohou být preventivně podávány také 75 mg tablety jednou denně po dobu 10 dnů jako alternativa k užívání doporučených dávek Tamiflu suspenze.

Pro děti mladší než 1 rok: Tato léková forma (Tamiflu 12 mg/ml prášek pro perorální suspenzi) není vhodná, protože injekční stříkačka obsažená v balení (s označením v mg) neumožňuje vhodnou úpravu dávky a použití injekčních stříkaček s označením v ml může vést k nepříjemným nepřesnostem v dávkování. Pokud není k dispozici vhodná léková forma (6 mg/ml perorální suspenze), je třeba dát přednost směsi připravené v lékárně. Další informace naleznete v SPC pro 30 mg, 45 mg a 75 mg tablety (viz bod 4.2).

#### Prevence během epidemie chřipky v populaci

Prevence během epidemie chřipky nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena. Doporučená dávka pro dospělé a dospívající pro prevenci chřipky během jejího propuknutí v populaci je 75 mg oseltamiviru jednou denně po dobu až 6 týdnů.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Zhoršená funkce jater*

U pacientů s jaterní dysfunkcí není třeba žádná úprava dávkování jak pro léčbu, tak pro prevenci chřipky. U pediatrických pacientů s jaterní poruchou nebyly provedeny žádné studie.

##### *Zhoršená funkce ledvin*

Léčba chřipky: U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro léčbu</b>
> 60 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tablety) dvakrát denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tablety) jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tablety) jednorázová dávka

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

**Prevence chřipky:** U dospělých a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) se středně závažným nebo závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

<b>Clearance kreatininu</b>	<b>Doporučená dávka pro prevenci</b>
> 60 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 30 až 60 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou denně
> 10 až 30 (ml/min)	30 mg (suspenze nebo tobolky) každý druhý den
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat (nejsou dostupné údaje)
Pacienti na hemodialýze	30 mg po každé druhé hemodialýze
Pacienti na peritoneální dialýze*	30 mg (suspenze nebo tobolky) jednou týdně

\*Údaje odvozené ze studií u pacientů na kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD); očekává se, že clearance oseltamivir-karboxylátu bude vyšší, jestliže je použita automatizovaná peritoneální dialýza (APD). Léčebný režim může být měněn z APD na CAPD, pokud to nefrolog považuje za nutné.

Vzhledem k nedostatečným klinickým údajům u dětí (ve věku 12 let a mladších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

#### *Starší pacienti*

Není třeba žádná úprava dávkování, v případě, že se u nich nevyskytuje středně závažné nebo závažné postižení ledvin.

#### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

U pacientů s oslabeným imunitním systémem byla hodnocena delší sezónní profylaxe chřipky po dobu až 12 týdnů (viz body 4.4, 4.8. a 5.1).

#### Způsob podání

Každé balení přípravku obsahuje perorální dávkovač s vyznačenou výší dávky 30 mg, 45 mg a 60 mg. Pro odměření přesné dávky má být používán výhradně tento dávkovač (injekční stříkačku s označením v ml nelze použít).

Doporučuje se, aby přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi byl před výdejem pacientovi připraven lékárníkem (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Oseltamivir je účinný pouze u onemocnění způsobeného viry chřipky. Neexistuje žádný důkaz o účinnosti přípravku u jakéhokoli jiného onemocnění způsobeného infekčním agens jiným než jsou viry chřipky (viz bod 5.1).

Tamiflu není náhradou vakcinace proti chřipce. Použití přípravku Tamiflu nesmí ovlivnit zhodnocení jedinců pro každoroční očkování proti chřipce. Ochrana proti chřipce při užití Tamiflu trvá pouze po dobu podávání přípravku Tamiflu. Přípravek Tamiflu má být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci. Citlivost cirkulujících virových kmenů chřipky na oseltamivir byla prokázána jako vysoce proměnlivá (viz bod 5.1). Z tohoto důvodu mají předepisující lékaři při rozhodování, zda použít přípravek Tamiflu, vzít v úvahu poslední dostupné informace týkající se vzorců citlivosti současně cirkulujících virů na oseltamivir.

#### Souběžné závažné onemocnění

Nejsou k dispozici informace o bezpečnosti a účinnosti oseltamiviru u pacientů, jejichž zdravotní stav z důvodů jakékoli nemoci je natolik vážný, že vyžaduje okamžitou hospitalizaci.

#### Pacienti se sníženou funkcí imunitního systému

Účinnost oseltamiviru při léčbě nebo profylaxi chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyla jednoznačně stanovena (viz bod 5.1).

#### Kardiální/respirační onemocnění

Účinnost oseltamiviru při léčbě pacientů s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s respiračním onemocněním nebyla stanovena. Nebyl pozorován žádný rozdíl v incidenci komplikací při srovnání skupin pacientů léčených přípravkem a placebem (viz bod 5.1).

#### Pediatrická populace

Žádné údaje, na základě kterých by bylo možné stanovit doporučení pro dávkování u nedonošených dětí (< 36 týdnů postkoncepčního věku), zatím nejsou k dispozici.

#### Závažné poškození ledvin

U dospívajících (ve věku 13 až 17 let) a dospělých pacientů se závažným poškozením ledvin je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí (ve věku 1 roku nebo starších) s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

#### Neuropsychiatrické příhody

Neuropsychiatrické příhody byly hlášeny v průběhu podávání přípravku Tamiflu pacientům s chřipkou, především pak u dětí a dospívajících. Tyto příhody byly také zaznamenány pacienty s chřipkou, kterým nebyl oseltamivir podáván. Pacienti by měli být pozorně sledováni, pokud jde o změny chování, a u každého pacienta by měl být pečlivě zvážen poměr rizik a prospěchu pokračující léčby (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Pacienti s vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by neměli tento lék užívat.

Sorbitol může mít mírný laxativní účinek.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Farmakokinetické vlastnosti oseltamiviru, jako je nízká vazba na bílkoviny a metabolismus nezávislý na systému CYP450 a glukuronidázovém systému (viz bod 5.2) naznačují, že klinicky významné lékové interakce skrze tyto mechanismy jsou nepravděpodobné.

#### Probenecid

Úprava dávky v případě, že přípravek je současně podáván s probenecidem, není nutná u pacientů s normální funkcí ledvin. Současné podávání probenecidu, účinného inhibitoru aniontové renální tubulární sekrece, vede k přibližně dvojnásobnému zvýšení expozice vůči aktivnímu metabolitu oseltamiviru.

#### Amoxicilin

Oseltamivir nemá kinetické interakce s amoxicilinem, který je vylučován stejnou cestou, což naznačuje slabou interakci oseltamiviru s tímto systémem.

#### Vylučování ledvinami

Klinicky významné lékové interakce v důsledku kompetice o renální tubulární sekreci jsou nepravděpodobné vzhledem ke známé bezpečnosti šíří většiny těchto látek, charakteru eliminace účinného metabolitu (glomerulární filtrace a aniontová tubulární sekrece) a exkreční kapacitě vylučovacích cest. Zvýšená pozornost je nicméně doporučena v případě, že s oseltamivirem jsou užívány společně vylučované látky s úzkým terapeutickým rozmezím (např. chlorpropamid, metotrexát, fenylobutazon).

### Další informace

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce oseltamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem, antacidy (hydroxidy hořčíku a hliníku a uhličitany vápníku), rimantadinem nebo warfarinem (u pacientů stabilních na warfarinu a bez chřipky).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Vzhledem k tomu, že doposud nebyly prováděny žádné kontrolované klinické studie týkající se podávání oseltamiviru těhotným ženám, jsou k dispozici pouze omezené údaje z hlášení po uvedení léku na trh a z retrospektivních observačních hlášení o bezpečnosti. Tyto údaje společně s výsledky studií u zvířat nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý vliv na těhotenství, embryonální/fetální nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Těhotné ženy mohou užívat Tamiflu po zvážení dostupných informací o bezpečnosti, patogenitě cirkulujícího virového kmene chřipky a zdravotního stavu těhotné ženy.

### Kojení

Oseltamivir a jeho aktivní metabolit jsou vylučovány do mléka kojících samic potkanů. Jsou k dispozici velmi omezené informace o kojených dětech, jejichž matky užívaly oseltamivir a údaje týkající se vylučování oseltamiviru do mateřského mléka. Omezené množství údajů prokázalo, že oseltamivir a jeho aktivní metabolit byly detekovány v mateřském mléce, avšak jejich hladiny byly nízké, což by znamenalo subterapeutickou dávku pro kojence. Vezmeme-li v úvahu tyto informace, patogenitu cirkulujícího virového kmene chřipky a zdravotní stav kojící ženy, může být zváženo podání oseltamiviru v případě zřejmého prospěchu pro kojící matku.

### Fertilita

Na základě preklinických údajů není prokázáno, že přípravek Tamiflu má jakýkoli vliv na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 6049 dospělých/dospívajících a 1473 pediatrických pacientů, kterým byl podáván přípravek Tamiflu nebo placebo k léčbě chřipky a na údajích od 3990 dospělých/dospívajících a 253 pediatrických pacientů dostávajících přípravek Tamiflu nebo placebo/žádná léčba k profylaxi chřipky v klinických studiích. Kromě toho byl přípravek Tamiflu nebo placebo podáván k profylaxi chřipky 475 pacientům s oslabeným imunitním systémem (včetně 18 dětí, z nichž 10 dostávalo přípravek Tamiflu a 8 placebo).

U dospělých/dospívajících byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky nauzea a zvracení a ve studiích prevence pak nauzea. Většina těchto nežádoucích účinků byla zaznamenána jako ojedinělá událost první nebo druhý den léčby a odezněla spontánně během 1-2 dní. U dětí bylo nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem zvracení. U většiny pacientů nevedly tyto nežádoucí účinky k přerušení léčby přípravkem Tamiflu.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh: anafylaktické a anafylaktoidní reakce, poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka), angioneurotický edém, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, gastrointestinální krvácení a neuropsychiatrické poruchy. (Co se týče neuropsychiatrických poruch viz bod 4.4)

#### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou rozděleny do následujících kategorií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). Nežádoucí účinky jsou zařazené do odpovídajících kategorií v tabulce podle dat shromážděných z klinických studií.

#### *Léčba a prevence chřipky u dospělých a dospívajících:*

Nežádoucí účinky, které se ve studiích hodnotících léčbu a prevenci u dospělých/dospívajících při doporučené dávce (75 mg 2x denně po dobu 5 dnů k léčbě a 75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů k profylaxi) objevovaly nejčastěji, jsou shrnuty v Tabulce 1.

Bezpečnostní profil zaznamenaný u pacientů, kteří dostávali doporučenou dávku přípravku Tamiflu k profylaxi (75 mg 1x denně po dobu až 6 týdnů), byl kvalitativně podobný bezpečnostnímu profilu, který byl pozorován v léčebných studiích, navzdory delšímu trvání podávání přípravku ve studiích profylaxe.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravky Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Bronchitida, Herpes simplex, Nazofaryngitida, Infekce horních cest dýchacích, Sinusitida		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Reakce přecitlivělosti	Anafylaktické reakce, Anafylaktoidní reakce
<b>Psychiatrické poruchy</b>				Agitovanost, Abnormální chování, Úzkost, Zmatenost, Bludy, Delirium, Halucinace, Noční můry, Sebepoškozování
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Insomnie	Změněná míra vědomí, Křeče	
<b>Poruchy oka</b>				Porucha zraku
<b>Srdeční poruchy</b>			Srdeční arytmie	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, Bolest v krku, Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea	Zvracení, Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie		Gastrointestinální krvácení, Hemoragická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Zvýšené jaterní enzymy	Fulminantní hepatitida, Selhání jater, Hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			Ekzém, Dermatitida, Vyrážka, Kopřivka	Angioneurotický edém, Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Bolest, Závratě (včetně vertiga), Únava, Pyrexie, Bolest končetiny		

### Léčba a prevence chřipky u dětí:

Klinických studií hodnotících oseltamivir podávaný k léčbě chřipky se účastnilo celkem 1473 dětí (včetně jinak zdravých dětí ve věku 1-12 let a dětí s astmatem ve věku 6-12 let). Z těchto dětí 851 dětí dostávalo léčbu oseltamivirem pomocí suspenze. Celkem 158 dětí dostávalo doporučenou dávku přípravku Tamiflu jednou denně ve studii postexpoziční profylaxe v domácím prostředí (n = 99), 6týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi (n = 49) a 12týdenní pediatrické studii hodnotící sezónní profylaxi u subjektů s oslabeným imunitním systémem (n = 10).

Tabulka 2 udává nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

**Tabulka 2** Nežádoucí účinky ve studiích zkoumajících přípravek Tamiflu pro léčbu a prevenci chřipky u dětí (dávkování na základě věku/tělesné hmotnosti [30 mg až 75 mg jednou denně])

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky podle frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Infekce a infestace</b>		Otitis media		
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy		
<b>Poruchy oka</b>		Konjunktivitida (včetně zarudnutí oka, sekrece z oka a bolesti oka)		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Bolest ucha	Onemocnění bubínku	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel, Nazální kongesce	Rýma		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Zvracení	Bolest břicha (včetně bolesti horní poloviny břicha), Dyspepsie, Nauzea		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Dermatitida (včetně alergické a atopické dermatitidy)	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému*

Chřipka může být spojená s různými neurologickými a behaviorálními příznaky, které mohou zahrnovat příhody, jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, které v některých případech mohou končit úmrtím. Tyto příhody se mohou objevit na pozadí encefalitidy nebo encefalopatie, ale mohou se objevit i bez zřejmého závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří dostávali přípravek Tamiflu, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny křeče a delirium (včetně příznaků, jako jsou změněná míra vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry), které v ojedinělých případech vedly k sebepoškozování nebo úmrtí. Tyto příhody byly hlášeny primárně mezi pediatrickými a dospívajícími pacienty a často měly náhlý nástup a rychlý průběh. Podíl přípravku Tamiflu na těchto příhodách není znám. Tyto neuropsychiatrické příhody byly rovněž hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří přípravek Tamiflu neužívali.

### *Poruchy jater a žlučových cest*

Poruchy jater a žlučových cest, včetně hepatitidy a zvýšených jaterních enzymů, u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnují fatální fulminantní hepatitidu/selhání jater.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace (děti mladší než jeden rok)*

Ve dvou studiích, které si kladly za cíl charakterizovat farmakokinetiku, farmakodynamiku a bezpečnost léčby oseltamivirem u 135 dětí prokazatelně infikovaných chřipkovým virem a mladších jednoho roku, byl bezpečnostní profil podobný v jednotlivých věkových kohortách. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly zvracení, průjem a opruzeniny (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro předčasně narozené děti v postkoncepčním věku pod 36 týdnů.

Dostupné informace o bezpečnosti podávání oseltamiviru na léčbu chřipky dětem mladším než jeden rok, získané z prospektivních a retrospektivních pozorovacích klinických studií (kterých se zúčastnilo více než 2 400 dětí této věkové kategorie), a na základě průzkumu epidemiologických databází a hlášení po uvedení léku na trh, naznačují, že bezpečnostní profil u dětí mladších než jeden rok je podobný stanovenému bezpečnostnímu profilu u dětí ve věku jednoho roku a starších.

#### *Starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo s chronickým respiračním onemocněním*

Populace pacientů zahrnutá ve studiích hodnotících léčbu chřipky je složená z jinak zdravých dospělých/dospívajících a „rizikových“ pacientů (pacienti s vyšším rizikem rozvoje komplikací v souvislosti s chřipkou, např. starší pacienti a pacienti s chronickým onemocněním srdce nebo respiračním onemocněním). Bezpečnostní profil u „rizikových“ pacientů byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dospělých/dospívajících.

#### *Pacienti s oslabeným imunitním systémem*

Ve 12týdenní studii profylaxe u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let a starších, byl bezpečnostní profil u 238 pacientů, kteří dostávali oseltamivir, konzistentní s tím, který byl dříve pozorovaný v klinických studiích hodnotících profylaxi přípravkem Tamiflu.

#### *Děti s preexistujícím astma bronchiale*

Profil nežádoucích účinků u dětí s preexistujícím astma bronchiale byl obecně kvalitativně podobný tomu, jaký byl pozorovaný u jinak zdravých dětí.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování přípravkem Tamiflu bylo hlášeno z klinických studií a po uvedení přípravku na trh. Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí příhody.

Nežádoucí příhody hlášené po předávkování byly charakterem a distribucí podobné těm, které byly pozorovány při podávání terapeutických dávek přípravku Tamiflu a které jsou popsány v bodě 4.8 Nežádoucí účinky.

Není známo žádné specifické antidotum.

### Pediatrická populace

Předávkování bylo častěji hlášeno u dětí než u dospělých a dospívajících. Přípravě perorální suspenze přípravku Tamiflu a podávání přípravků Tamiflu dětem je třeba věnovat pečlivou pozornost.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory neuraminidázy ATC kód: J05AH02

Osetamivir fosfát je prolék účinného metabolitu (oseltamivir karboxylát). Účinný metabolit je selektivní inhibitor enzymů neuraminidázy chřipkového viru, což jsou glykoproteiny nacházející se na povrchu viru. Aktivita virového enzymu neuraminidázy je důležitá jak pro průnik viru do dosud neinfikovaných buněk, tak pro uvolnění již dříve zformovaných virových částic z infikovaných buněk a následné rozšíření infekčního viru v těle.

Osetamivir karboxylát inhibuje *in vitro* neuraminidázu viru chřipky typu A i typu B. Osetamivir fosfát *in vitro* inhibuje infekci virem chřipky a jeho replikaci. Osetamivir podaný orálně inhibuje replikaci viru chřipky typu A i B a jejich patogenní potenciál *in vivo* na zvířecích modelech chřipkové infekce při antivirové expozici podobné expozici, jaké je dosaženo u člověka při dávce 75 mg dvakrát denně.

Antivirová aktivita oseltamiviru vůči virům chřipky typu A a B byla podpořena experimentálními provokačními studii u zdravých dobrovolníků.

Hodnoty IC<sub>50</sub> neuraminidázy pro oseltamivir u klinických izolátů viru chřipky typu A se pohybovaly v rozmezí od 0,1 nM do 1,3 nM, pro izoláty virů chřipky typu B je tato hodnota 2,6 nM. Vyšší hodnoty IC<sub>50</sub> u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

#### Klinické studie

##### *Léčba chřipkové infekce*

Indikace je založena na klinických studiích běžně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A.

Osetamivir je účinný pouze u onemocnění způsobených chřipkovými viry. Statistické analýzy jsou proto uvedeny pouze pro pacienty infikované viry chřipky. V souhrnu populace z léčebné studie, která zahrnovala jak pacienty infikované, tak i neinfikované (ITT), byla primární účinnost léčby redukována proporcionálně k počtu neinfikovaných pacientů. V souhrnné skupině všech léčených jedinců byla infekce chřipky potvrzena u 67 % zařazených pacientů (rozmezí 46 % až 74 %). 64 % starších jedinců bylo infikováno viry chřipky, 62% jedinců s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s onemocněním dýchacího ústrojí bylo infikováno viry chřipky. Ve všech klinických studiích III. fáze byli pacienti zařazováni pouze v období, kdy chřipka cirkulovala v místní populaci.

Dospělí a dospívající ve věku 13 let a více: Pacienti byli shledáni vhodnými pro zařazení do studií, pokud do 36 hodin nahlásili nástup příznaků typických pro chřipku, měli horečku  $\geq 37,8$  °C, která byla doprovázena alespoň jedním z respiračních příznaků (kašel, nazální příznaky nebo zduřený krk) a nejméně jedním systémovým příznakem (myalgie, zimnice/pocení, malátnost, únava nebo bolest hlavy). Ve výsledcích souhrnné analýzy dat od všech dospělých pacientů a dospívajících zařazených do léčebných klinických studií (N=2413) a užívajících oseltamivir v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů se snížil medián trvání onemocnění chřipkou přibližně o jeden den z hodnoty 5,2 dnů (95% CI 4,9-5,5 dnů) v placebové skupině na hodnotu 4,2 dny (95% CI 4,0-4,4 dny;  $p \leq 0,0001$ ).

Počet pacientů, u kterých došlo v průběhu léčby k rozvoji specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky, byl snížen z 12,7 % (135/1063) v placebové skupině na 8,6 % (116/1350) ve skupině pacientů léčené oseltamivirem ( $p = 0,0012$ ).

Léčba chřipky u vysoce rizikových skupin pacientů: Medián trvání onemocnění chřipkou u starších pacientů ( $\geq 65$  let) a u pacientů s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním léčených oseltamivirem v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů nebyl významně snížen. Celkové trvání horečky bylo sníženo o jeden den ve skupině léčené oseltamivirem. U starších pacientů infikovaných virem chřipky oseltamivir významně snížil incidenci specifických komplikací dolních cest dýchacích (především bronchitidy) léčených antibiotiky z 19 % (52/268) v placebové skupině na 12 % (29/250) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,0156$ ).

U pacientů infikovaných virem chřipky s chronickým srdečním a/nebo respiračním onemocněním byla hodnota kombinované incidence komplikací onemocnění dolních cest dýchacích (především bronchitidy) vyžadujících léčbu antibiotiky 17 % (22/133) v placebové skupině a 14 % (16/118) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,5976$ ).

Léčba chřipky u dětí: Ve studii s jinak zdravými dětmi (u 65 % prokázaná infekce viry chřipky) ve věku od 1 roku do 12 let (průměrný věk 5,3 let), které měly horečku ( $\geq 37,8$  °C) doprovázenou kašlem nebo rýmou, bylo 67 % dětí infikováno virem chřipky typu A a 33 % virem chřipky typu B. Léčba oseltamivirem, která byla zahájena do 48 hodin po nástupu příznaků chřipky, významně snížila čas nezbytný k dosažení stavu bez nemoci (definovaný jako současný návrat k normálnímu zdraví a aktivitám, spojený s úlevou od horečky, kašle a rýmy) o 1,5 dne (95 % CI 0,6-2,2 dne;  $p < 0,0001$ ) ve srovnání se skupinou na placebo. Oseltamivir snížil incidenci akutní otitis media z 26,5 % (53/200) v placebové skupině na 16 % (29/183) ve skupině léčené oseltamivirem ( $p = 0,013$ ).

Druhá studie byla provedena u 334 dětí s astmatem ve věku od 6 do 12 let, z nichž u 53,6 % byla prokázaná infekce viry chřipky. Ve skupině léčené oseltamivirem nebyl medián trvání onemocnění významně snížen. V šestém dni (poslední den léčby) se hodnota FEV<sub>1</sub> zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ( $p = 0,0148$ ) ve skupině na placebo.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tamiflu u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě chřipky. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Indikace u dětí mladších než 1 rok je založena na extrapolaci dat účinnosti od starších dětí a doporučené dávkování je založeno na farmakokinetickém modelování dat (viz bod 5.2).

Léčba chřipky typu B: V populaci, u které byla prokázaná chřipka, bylo celkově 15 % infikováno virem chřipky typu B, přičemž tato hodnota kolísá od 1 do 33 % v různých studiích. Medián trvání onemocnění u osob infikovaných virem chřipky typu B se nelišil významně mezi léčenými skupinami v jednotlivých klinických studiích. Data získaná u 504 osob infikovaných virem chřipky typu B byla sdružena ze všech klinických studií pro účely analýzy. Oseltamivir zkrátil čas nezbytný ke zmírnění všech příznaků o 0,7 dne (95% CI 0,1-1,6 dne;  $p = 0,022$ ), a dobu trvání horečky ( $\geq 37,8$  °C), kašle a rýmy o jeden den (95% CI 0,4-1,7 dne;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s placebem.

#### *Prevence chřipky*

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytujícího chřipkového onemocnění byla prokázaná ve studii postexpoziční prevence chřipky v domácnostech a ve dvou studiích sezónní prevence. Primárním parametrem účinnosti ve všech těchto studiích byla incidence laboratorně potvrzené chřipky. Protože virulence chřipkové epidemie je nepředvídatelná a liší se v různých oblastech a během různých období, počet léčených osob (NNT) nutný k prevenci jednoho případu onemocnění chřipkou se liší.

Prevence po styku s chřipkovým onemocněním: Ve studii prevence po kontaktu s chřipkovým onemocněním (12,6 % osob očkovaných proti chřipce) byla prevence oseltamivirem v dávce 75 mg jednou denně zahájena během dvou dnů po nástupu příznaků chřipky u nemocné osoby a trvala sedm dnů. Chřipka byla potvrzena u 163 z celkového počtu 377 nemocných osob. Oseltamivir významně snížil incidenci klinického onemocnění chřipkou u osob po kontaktu s potvrzeným případem chřipky z počtu 24/200 (12 %) případů ve skupině na placebo na 2/205 (1 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). Počet osob vyžadujících léčbu (NNT) po

kontakty s potvrzenými případy chřipky byla 10 (95%, CI 9-12) a 16 (95 %, CI 15-19) a v celé populaci (ITT) bez ohledu na fázi onemocnění u nemocné osoby.

Účinnost oseltamiviru v prevenci přirozeně se vyskytující chřipky byla potvrzena v postexpoziční studii prevence v domácnostech, která zahrnovala dospělé, adolescenty a děti ve věku 1 až 12 let, a to jak případy onemocnění, tak kontakty v rodině. Primárním parametrem účinnosti byla v této studii incidence laboratorně potvrzeného klinického onemocnění chřipkou u členů domácnosti. Profylaxe oseltamivirem trvala po dobu 10 dnů. V celkové populaci byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky u členů domácností 20 % (27/136) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 7 % (10/135) ve skupině, kde byl oseltamivir preventivně podáván (62,7 % snížení [95 % CI 26,0-81,2; p = 0,0042]). U členů domácnosti, kde se vyskytla laboratorně potvrzená chřipka, byla incidence chřipky 26 % (23/89) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, a 11 % (9/84) ve skupině, kde byl oseltamivir podáván (58,5 % snížení [95 % CI 15,6-79,6; p = 0,0114]).

Podle vybrané analýzy ve skupině dětí ve věku 1 až 12 let byla incidence laboratorně potvrzených případů klinicky vyjádřené chřipky výrazně snížena z 19 % (21/111) ve skupině, kde nebyl preventivně podáván oseltamivir, na 7 % (7/104) ve skupině, kde byl oseltamivir preventivně podáván (64,4 % snížení [95 % CI 15,8-85,0; p = 0,0188]). V této studii u dětí, které ve výchozím bodě studie již nešířily virus, se incidence laboratorně potvrzené chřipky snížila z 21 % (15/70) ve skupině, která nedostávala preventivní léčbu, na 4 % (2/47) ve skupině, která byla preventivně léčena (80,1 % snížení [95 % CI 22,0-94,9; p = 0,0206]). Hodnota NNT pro celkovou pediatrickou populaci byla 9 (95 % CI 7-24), zatímco ve veškeré populaci (ITT) a v pediatrické skupině, jejíž členové byli v přímém kontaktu s prokázanými případy chřipky (ITTII) byla tato hodnota 8 (95 % CI 6, horní limit není odhadnutelný).

*Prevence v době výskytu chřipkové epidemie v populaci:* V souhrnné analýze dvou dalších klinických studií provedených u neočkovaných a jinak zdravých dospělých oseltamivir podávaný v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6 týdnů významně snížil incidenci klinického chřipkového onemocnění z 25/519 (4,8 %) případů ve skupině na placebo na 6/520 (1,2 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (76% pokles [95 % CI 1,6-5,7; p = 0,0006]) v době propuknutí chřipky v populaci. Hodnota NNT v této studii byla 28 (95 %, CI 24-50).

Ve studii u starších pacientů žijících v domech s pečovatelskou službou, ve které 80 % zařazených osob bylo očkováno v sezóně provedení studie, oseltamivir v dávce 75 mg jednou denně po dobu 6 týdnů významně snížil incidenci klinicky potvrzené chřipky z 12/272 (4,4 %) případů ve skupině na placebo na 1/276 (0,4 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (92 % pokles [95 % CI 1,5-6,6; p = 0,0015]). Hodnota NNT v této studii byla 25 (95% CI 23-62).

*Profylaxe chřipky u pacientů s oslabeným imunitním systémem:* Byla provedena dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie na sezónní prevenci chřipky u 475 pacientů s oslabeným imunitním systémem, (388 pacientů po transplantaci solidních orgánů [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 pacientů po transplantaci kmenových hemopoetických buněk [43 placebo; 44 oseltamivir;], žádný pacient s dalšími stavy snižujícími imunitu), včetně 18 dětí ve věku od 1 do 12 let. Primárním cílovým ukazatelem v této studii byla incidence laboratorně potvrzené klinické chřipky podle zjištěné virové kultury a/nebo čtyřnásobného vzestupu protilátek HAI. Incidence laboratorně potvrzené, klinické chřipky byl 2,9 % (7/238) ve skupině, kde bylo podáváno placebo, a 2,1 % (5/237) ve skupině léčené oseltamivirem (95 % CI -2,3 % – 4,1 %; p = 0,772).

Specifické studie ke zjištění snížení rizika komplikací onemocnění nebyly zatím provedeny.

#### *Rezistence na oseltamivir*

*Klinické studie:* Riziko vzniku virů chřipky se sníženou citlivostí nebo klinicky zjištěné rezistence na oseltamivir byly zkoumány v průběhu klinických studií podporovaných firmou Roche. Všichni pacienti, u kterých bylo prokázáno nosičství viru rezistentního na oseltamivir, byli dočasnými nosiči a překonali infekci normálně a bez klinického zhoršení.

Populace pacientů	Pacienti s rezistentními mutacemi (%)	
	Fenotyp*	Geno- a fenotyp*
Dospělí a dospívající	4/1 245 (0,32 %)	5/1 245 (0,4 %)
Děti (1 - 12 let)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

\* Úplná genotypizace nebyla provedena ve všech studiích.

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po léčbě chřipkového onemocnění v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní) u pacientů s normálním imunitním systémem. V průběhu 12týdenní studie profylaxe u pacientů s oslabeným imunitním systémem nebyla rezistence zaznamenána.

Údaje z klinických studií a sledování: Přírozené mutace spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru byly detekovány ve virech chřipky A a B izolovaných od pacientů, kteří nebyli vystaveni oseltamiviru. Rezistentní kmeny byly také izolovány jak od pacientů s normálním, tak i oslabeným imunitním systémem, kteří byli léčeni oseltamivirem. U pacientů s oslabeným imunitním systémem a malých dětí je v průběhu léčby vyšší riziko vývoje virů rezistentních na oseltamivir.

Bylo zjištěno, že viry rezistentní na oseltamivir, které byly izolovány od pacientů léčených oseltamivirem a laboratorní kmeny virů chřipky rezistentní na oseltamivir, obsahují mutace neuraminidázy N1 a N2. Rezistentní mutace mají tendenci být specifickým subtypem viru. Rezistence spojovaná s mutací H275Y u sezónních kmenů H1N1 se rozšířila od roku 2007. Citlivost na oseltamivir a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně i geograficky. V roce 2008 byla substituce H275Y nalezena u > 99 % cirkulujících izolátů chřipky H1N1 v Evropě. V roce 2009 byla chřipka H1N1 („prasečí chřipka“) téměř jednotně na oseltamivir citlivá, pouze se sporadickými hlášeními týkajícími se rezistence ve spojení jak s léčebným, tak profylaktickým režimem.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Obecné informace

#### *Absorpce*

Po perorálním podání oseltamivir fosfátu (proléčiva) je oseltamivir rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a je extenzivně přeměňován převážně jaterními esterázami na účinný metabolit (oseltamivir karboxylát). Nejméně 75 % perorální dávky se dostává do systémové cirkulace ve formě účinného metabolitu. Expozice proléku je menší než 5 % ve srovnání s účinným metabolitem. Plazmatické koncentrace proléku i jeho účinného metabolitu jsou proporcionální ve vztahu k dávce a nejsou ovlivněny současným příjmem potravy.

#### *Distribuce*

Průměrný distribuční objem oseltamivir karboxylátu za rovnovážného stavu je u člověka přibližně 23 litrů, což představuje objem ekvivalentní extracelulární tělesné tekutině. Protože aktivita neuraminidázy je extracelulární, oseltamivir karboxylát se dostává do všech klíčových míst chřipkové infekce.

Vazba oseltamivir karboxylátu na lidské plazmatické proteiny je zanedbatelná (přibližně 3 %).

#### *Biotransformace*

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibitorem nejvýznamnějších izoforem cytochromu P450, jak prokázaly *in vitro* studie. Žádné konjugáty fáze 2 každé z obou složek nebyly identifikovány *in vivo*.

#### *Eliminace*

Absorbovaný oseltamivir je primárně (> 90 %) eliminován přeměnou na oseltamivir karboxylát. Ten není dále metabolizován a je vylučován močí. Vrcholové plazmatické koncentrace oseltamivir karboxylátu klesají s biologickým poločasem od 6 do 10 hodin u většiny osob. Účinný metabolit je

kompletně vylučován renální exkrecí. Renální clearance (18,8 l/hod) překračuje rychlost glomerulární filtrace (7,5 l/hod), což naznačuje, že se na vylučování podílí kromě glomerulární filtrace i tubulární sekrece. Méně než 20 % perorálně podané radioaktivně značené dávky je vyloučeno stolicí.

### Další zvláštní populace

#### *Pediatrická populace*

Děti mladší než 1 rok: Farmakokinetika, farmakodynamika a bezpečnost přípravku Tamiflu byly hodnoceny ve dvou nekontrolovaných otevřených klinických studiích, do kterých byly rovněž zařazeny děti infikované chřipkovým virem a mladší jednoho roku (n=135). Rychlost clearance aktivního metabolitu, korigovaná na tělesnou hmotnost, se snižovala s věkem nižším než 1 rok. Míra expozice vůči metabolitu rovněž více kolísala u nejmladších dětí. Dostupné údaje naznačují, že míra expozice po dávce 3 mg/kg u dětí ve věku 0-12 měsíců, rezultuje v expozici vůči proléčivu a metabolitu, která by měla být podle dostupných předpokladů účinná s bezpečnostním profilem srovnatelným s údaji zjištěnými u starších dětí a dospělých při použití schválené dávky (viz body 4.1 a 4.2). Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s již prověřeným bezpečnostním profilem dokumentovaným u starších dětí.

Nejsou k dispozici žádné údaje o postexpoziční prevenci chřipky u dětí mladších než 1 rok. Prevence během epidemie chřipky v populaci nebyla u dětí mladších 12 let hodnocena.

Děti ve věku 1 roku nebo starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 16 let ve farmakokinetické studii po podání jedné dávky. Farmakokinetika po opakovaném podávání oseltamiviru byla studována u malého počtu dětí zařazených do klinické studie účinnosti léčby. U mladších dětí je clearance proléku i jeho aktivního metabolitu rychlejší než u dospělých, což má za následek nižší expozici vůči dané dávce podané v mg/kg. Dávka 2 mg/kg podaného oseltamiviru vede k expozici vůči oseltamivir karboxylátu srovnatelné s hodnotami dosaženými u dospělých, kteří užívali jednorázovou dávku 75 mg (přibližně 1 mg/kg). Farmakokinetika oseltamiviru u dětí a dospívajících ve věku 12 let nebo starších je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

#### *Starší pacienti*

Expozice účinnému metabolitu v rovnovážném stavu byla u starších pacientů (ve věku 65 až 78 let) o 25 až 35 % vyšší než u dospělých pacientů mladších 65 let při užívání srovnatelných dávek. Biologické poločasy zjištěné u starších pacientů byly podobné poločasům zjištěným u mladších dospělých pacientů. Na základě dostupných údajů o expozici přípravku a jeho snášlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů se středně závažnou nebo závažnou (clearance kreatininu nižší než 60 ml/min) poruchou renálních funkcí (viz bod 4.2).

#### *Poškození ledvin*

Podávání 100 mg oseltamivir fosfátu 2krát denně po dobu pěti dnů pacientům s různým stupněm renálního poškození prokázalo, že expozice vůči oseltamivir karboxylátu je nepřímo úměrná snižující se renální funkci. Informace o dávkování viz bod 4.2.

#### *Poškození jater*

Na základě studií *in vitro* lze odvodit, že není pravděpodobná významně zvýšená expozice vůči oseltamiviru ani významně snížená expozice účinnému metabolitu u pacientů s jaterním poškozením (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané v rámci konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaném podávání a genotoxicity neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro lidskou populaci. Výsledky konvenčních studií kancerogenity provedené u hlodavců naznačily tendenci zvýšené incidence některých tumorů typických pro studijní druhy hlodavců v závislosti na dávce. Bereme-li v úvahu meze expozice ve vztahu k očekávané expozici při použití u lidí, neovlivňují tato zjištění poměr rizika a prospěchu léčby přípravkem Tamiflu v rámci schválených terapeutických indikací.

Studie teratogenity byly provedeny u potkanů a králíků v dávkách do 1 500 mg/kg/den a 500 mg/kg/den. Žádné účinky na vývoj plodu nebyly pozorovány. Studie fertility u potkanů v dávkách do 1 500 mg/kg/den neprokázaly žádné nežádoucí účinky na obě pohlaví. Ve studiích ovlivnění prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byla zjištěna prodloužená doba vrhnutí při podání dávek 1 500 mg/kg/den; bezpečné rozmezí mezi expozicí u lidí a nejvyšší dávkou, která neměla žádný účinek (500 mg/kg/den) u potkanů představuje 480ti násobek pro oseltamivir a 44ti násobek pro jeho účinný metabolit. Expozice plodu u potkanů a králíků představovala zhruba 15 až 20 % expozice pro matku.

U kojících samic potkanů byl oseltamivir a jeho účinný metabolit vylučován do mateřského mléka. Omezené údaje naznačují, že oseltamivir a aktivní metabolit jsou vylučovány do lidského mléka. Extrapolací dat získaných na zvířatech lze získat odhad vylučování u člověka v množství 0,01 mg oseltamiviru/den a 0,3 mg účinného metabolitu/den.

Potenciál pro senzitivizaci kůže po oseltamiviru byl pozorován u morčat v rámci "testu maximalizace". Přibližně u 50 % zvířat, léčených účinnou látkou v chemicky čisté podobě, byl pozorován erytém po zcitlivění pokožky. Byla rovněž pozorována reverzibilní iritace očí u králíků.

Zatímco podávání velmi vysokých jednotlivých perorálních dávek oseltamivir-fosfátu, až do nejvyšší testované dávky (1310 mg/kg) nemělo na dospělé potkany žádné nežádoucí účinky, stejné dávky u mladých 7-denních mláďat potkanů způsobují toxicitu, včetně uhynutí. Tyto účinky byly pozorovány u dávek 657 mg/kg a vyšších. U dávek 500 mg/kg nebyly žádné nežádoucí účinky pozorovány a to ani u chronické léčby (500 mg/kg/den podávané od 7 do 21 dní po vrhu).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sorbitol (E420)

Dihydrogencitrát sodný (E331[a])

Xanthanová klovatina (E415)

Natrium-benzoát (E211)

Sodná sůl sacharinu (E954)

Oxid titaničitý (E171)

Ovocné aroma (včetně maltodextrinů [škrob], propylenglykolu, arabské klovatiny (E414) a identických přírodních příchutí [především banánová, ananasová a broskvová příchut']).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po rekonstituci uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu 10 dnů nebo v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 17 dnů.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchování po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

100 ml lahev z jantarově zbarveného skla (se šroubovacím PP bezpečnostním uzávěrem, vnější část: polyethylen; vnitřní část: polypropylen; vložka: polyethylen) s 30 g prášku pro přípravu perorální suspenze, adaptér z plastické hmoty (polyethylen s nízkou hustotou), perorální dávkovač (měřítka po 30 mg, 45 mg a 60 mg) z plastické hmoty (tělo a píst: polypropylen, kroužek na bázi křemíku) a odměrka z plastické hmoty (polypropylen).

Velikost balení: jedna lahev.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Je doporučeno, aby Tamiflu perorální suspenze byla připravena lékárníkem před jejím výdejem pacientovi.

Po rekonstituci s 52 ml vody umožní použitelný objem perorální suspenze získat celkem 10 dávek po 75 mg oseltamiviru.

Je nutné použít pouze injekční stříkačku obsaženou v balení, která má označení dávek v mg. Nelze ji nahradit injekční stříkačkou s označením v ml.

### Příprava perorální suspenze

1. Poklepejte jemně několikrát na uzavřenou lahev, aby se prášek uvolnil.
2. Odměřte 52 ml vody naplněním připravené odměrky k odměrné značce (odměrka je součástí balení přípravku).
3. Přidejte 52 ml vody do lahve, znovu ji uzavřete a protřepávejte uzavřenou lahvičku po dobu 15 vteřin.
4. Odstraňte uzávěr a zatlačte adaptér na lahvi do hrdla lahve.
5. Uzavřete pevně lahev uzávěrem (na vrchní část adaptéru lahve). Tento postup zaručí, že adaptér je na lahvi umístěn ve správné poloze.

Tamiflu prášek pro suspenzi je po rekonstituci opalescentní suspenze bílé až světle nažloutlé barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/222/002

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 20. června 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

- **Podmínky nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání tohoto léčivého přípravku**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v době uvedení přípravku Tamiflu 6 mg/ml prášek pro perorální suspenzi na trh budou mít všichni lékaři, u kterých se očekává, že budou předepisovat nebo používat přípravek Tamiflu, k dispozici informační dopis pro lékaře (DHPC), jehož text je přílohou hodnotící zprávy CHMP. Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí plán komunikace pro informační dopis pro lékaře s příslušným národním orgánem v členském státě, kde bude tento dopis distribuován.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následujících aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tamiflu 30 mg tvrdé tobolky  
Oseltamivirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím 30 mg oseltamivirum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/02/222/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tamiflu 30 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistry**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tamiflu 30 mg tobolky  
Oseltamivirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Ltd.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tamiflu 45 mg tvrdé tobolky  
Oseltamivirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím 45 mg oseltamivirum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/02/222/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tamiflu 45 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistry**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tamiflu 45 mg tobolky  
Oseltamivirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Ltd.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tamiflu 75 mg tvrdé tobolky  
Oseltamivirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím 75 mg oseltamivirum.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/02/222/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tamiflu 75 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistry**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tamiflu 75 mg tobolky  
Oseltamivirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Ltd.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tamiflu 6 mg/ml prášek pro perorální suspenzi  
Oseltamivirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 lahev obsahuje 390 mg oseltamivirum. Výsledný objem lahve po rekonstituci je 65 ml. Jeden ml suspenze po rekonstituci obsahuje 6 mg oseltamivirum.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také sorbitol.  
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 lahev  
Obsahuje také 1 adaptér na lahev z plastické hmoty, 1 odměrku z plastické hmoty (55 ml) a 1 perorální dávkovač o objemu 3 ml z plastické hmoty a 1 perorální dávkovač o objemu 10 ml z plastické hmoty

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Pro perorální podání po rekonstituci  
Před použitím dobře protřepejte lahev  
Upozornění: měřítko dávkovače je v mililitrech (ml)

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C  
Po rekonstituci uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu 10 dnů

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/02/222/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tamiflu

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

Štítek lahve

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tamiflu 6 mg/ml prášek pro perorální suspenzi  
Oseltamivirum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Pro perorální podání po rekonstituci  
Před použitím dobře protřepejte lahev

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Objem rekonstituované suspenze je 65 ml  
1 ml obsahuje 6 mg oseltamiviru

**6. JINÉ**

Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C  
Perorální suspenze: Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu 10 dnů



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tamiflu 12 mg/ml prášek pro perorální suspenzi  
Oseltamivirum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 lahev obsahuje 900 mg oseltamivirum. Výsledný objem lahve po rekonstituci je 75 ml. Jeden ml suspenze po rekonstituci obsahuje 12 mg oseltamivirum.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje také sorbitol. .  
Další údaje naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 lahev  
Obsahuje také 1 adaptér na lahev z plastické hmoty, 1 odměrku z plastické hmoty (52 ml) a 1 perorální dávkovač z plastické hmoty

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Pro perorální podání po rekonstituci  
Před použitím dobře protřepejte lahev

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C

Po rekonstituci uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu 10 dnů nebo v chladničce (2 °C - 8 °C) po dobu 17 dnů

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/02/222/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tamiflu

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Štítek lahve**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tamiflu 12 mg/ml prášek pro perorální suspenzi  
Oseltamivirum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Pro perorální podání po rekonstituci  
Před použitím dobře protřepejte lahev

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č. š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Objem rekonstituované suspenze je 75 ml  
1 ml obsahuje 12 mg oseltamiviru

**6. JINÉ**

Obsahuje také sorbitol  
Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C  
Perorální suspenze: Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu 10 dnů nebo v chladničce (2 °C - 8 °C)  
po dobu 17 dnů

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tamiflu 30 mg tvrdé tobolky Oseltamivirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat
3. Jak se přípravek Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá

- Přípravek Tamiflu se používá u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců (včetně donošených novorozenců) k **léčbě chřipky**. Lze jej použít, když máte příznaky chřipky a když je známo, že virus chřipky koluje v populaci.
- Přípravek Tamiflu lze rovněž předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům starším než 1 rok k **prevenci chřipky**, individuálně, například pokud jste byl(a) v kontaktu s někým, kdo má chřipku.
- Přípravek Tamiflu se může předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům (včetně donošených novorozenců) jako **preventivní léčba** za výjimečných okolností, například pokud dojde ke globální epidemii chřipky (*pandemie chřipky*) a pokud očkovací látka proti sezónní chřipce neposkytuje dostatečnou ochranu.

Přípravek Tamiflu obsahuje *oseltamivir*, který patří do skupiny léků, které se nazývají *inhibitory neuraminidázy*. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla. Pomáhají zmírnit příznaky virové infekce, nebo jim předejít.

Chřipka je infekční onemocnění vyvolané virem. Příznaky chřipky často zahrnují náhlou horečku (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a extrémní únavu. Tyto příznaky mohou být také způsobeny jinými infekcemi. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejích každoročních nástupů (*epidemií*), kdy jsou viry chřipky široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou příznaky podobné chřipce obvykle vyvolány jiným druhem onemocnění.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat

##### Neužívejte přípravek Tamiflu

- **jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á))** na oseltamivir nebo na kteroukoli další složku přípravku Tamiflu uvedenou v bodě 6.

Pokud se Vás toto týká, **porad'te se se svým lékařem. Neužívejte přípravek Tamiflu.**

### **Upozornění a opatření**

Dříve, než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že

- jste **alergický(á) na nějaké jiné léky**
- trpíte **onemocněním ledvin**. Pokud ano, možná bude nutná úprava dávky.
- máte **závažné onemocnění**, které může vyžadovat okamžitou hospitalizaci
- Váš **imunitní systém** nepracuje
- máte chronické **onemocnění srdce** nebo **onemocnění dýchacích cest**.

Během léčby přípravkem Tamiflu **sdělte neprodleně lékaři**

- pokud zaznamenáte jakékoli změny chování nebo nálady (*neuropsychiatrické příhody*), zejména u dětí a dospívajících. To mohou být příznaky vzácných, ale závažných nežádoucích účinků.

### **Přípravek Tamiflu není vakcína proti chřipce**

Přípravek Tamiflu není vakcína: léčí infekci nebo brání šíření viru chřipky. Vakcína poskytuje protilátky proti viru. Přípravek Tamiflu nemění účinnost vakcíny proti chřipce a proto Vám lékař může předepsat obojí.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Tamiflu**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Následující léky jsou zvláště důležité:

- chlorpropamid (používaný k léčbě cukrovky)
- metotrexát (používaný k léčbě např. revmatoidní artritidy)
- fenylobutazon (používaný k léčbě bolesti a zánětu)
- probenecid (používaný k léčbě dny)

### **Těhotenství a kojení**

Musíte lékaře informovat v případě, že jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo se snažíte otěhotnět, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Účinky Tamiflu na kojené děti nejsou známy. Proto musíte lékaře informovat v případě, že kojíte, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Tamiflu užívá**

Užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vezměte si přípravek Tamiflu jak nejdříve je to možné, nejlépe během dvou dnů od začátku příznaků chřipky.

### **Doporučené dávky**

**K léčbě chřipky** užívejte dvě dávky denně. Obvykle je vhodné užívat jednu dávku ráno a jednu večer. **Je důležité dokončit celý 5denní cyklus**, i když se rychle začnete cítit lépe.

**K prevenci chřipky nebo po kontaktu s infikovanou osobou** užívejte jednu dávku denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je dávku užívat ráno spolu se snídaní.

Ve zvláštních situacích, jako je rozšířená chřipka nebo u pacientů s oslabeným imunitním systémem, se v léčbě pokračuje po dobu až 6 nebo 12 týdnů.

**Doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti pacienta.** Musíte používat množství perorálních tobolek nebo suspenze, které Vám bylo předepsáno lékařem.

#### Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
40 kg nebo více	75 mg dvakrát denně	75 mg jednou denně

*75 mg může být připraveno z 30 mg tobolek plus 45 mg tobolek*

#### Děti ve věku 1 až 12 let

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
10 až 15 kg	30 mg dvakrát denně	30 mg jednou denně
Více než 15 kg a až 23 kg	45 mg dvakrát denně	45 mg jednou denně
Více než 23 kg a až 40 kg	60 mg dvakrát denně	60 mg jednou denně
Více než 40 kg	75 mg dvakrát denně	75 mg jednou denně

*75 mg může být připraveno z 30 mg tobolek plus 45 mg tobolek*

#### Děti mladší než 1 rok (0 až 12 měsíců)

Podání přípravku Tamiflu dětem mladším než 1 rok k prevenci chřipky během chřipkové epidemie má být založeno na posouzení lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko pro dítě.

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
3 kg až 10+ kg	3 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně	3 mg/kg, jednou denně

*mg na kg = mg na každý kilogram tělesné hmotnosti dítěte. Například:*

*Pokud 6měsíční dítě váží 8 kg, dávka je*

*8 kg x 3 mg na kg = 24 mg*

#### Způsob podání

Tobolky spolkněte celé a zapijte je vodou. Tobolky nerozlamujte ani nekousejte.

Přípravek Tamiflu lze užívat s jídlem i bez jídla, i když užívání s jídlem může snižovat možnost vzniku pocitů nevolnosti nebo nevolnosti (pocit na zvracení nebo zvracení).

**Osoby, které mají potíže s polykáním tobolek,** mohou použít tekutou formu léku, *Tamiflu perorální suspenze*. Pokud potřebujete přípravek Tamiflu perorální suspenze, ale ten není v lékárně k dispozici, můžete si tekutou formu přípravku Tamiflu připravit z těchto tobolek. **Viz Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu,** na druhé straně.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku Tamiflu, než jste měl(a)

Přestaňte užívat přípravek Tamiflu a vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Pokud byly hlášeny nežádoucí účinky, byly podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným při podávání běžných dávek, jak jsou shrnuty v bodě 4.

Případy předávkování byly častěji hlášeny, pokud byl přípravek Tamiflu podáván dětem, než pokud byl podáván dospělým a dospívajícím. Je třeba věnovat pečlivou pozornost přípravě přípravku

Tamiflu v tekuté formě pro děti a podání tobolek přípravku Tamiflu nebo přípravku Tamiflu v tekuté formě dětem.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tamiflu**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tamiflu**

Ukončení podávání přípravku Tamiflu nevede k nežádoucím účinkům. Ale pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, příznaky chřipky se mohou vrátit. Vždy dokončete cyklus léčby, který Vám lékař předepsal.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mnoho nežádoucích účinků, které jsou uvedeny níže, může být také způsobeno chřipkou.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh:

- Anafylaktické a anafylaktoidní reakce: závažné alergické reakce s otoky obličeje a kůže, svědící vyrážky, nízký krevní tlak a dýchací potíže
- Poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka): zežloutnutí kůže a očního bělma, změna barvy stolice, změny chování
- Angioneurotický edém: náhlý vznik závažných otoků kůže především v oblasti hlavy a krku, okolo očí a jazyka, doprovázený dýchacími potížemi
- Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza: komplikovaná, možno život ohrožující alergická reakce, závažný zánět vnější kůže a možno i sliznic, na počátku s horečkou, bolestí v krku a únavou, vyrážky vedoucí k tvorbě puchýřů, odlupování kůže, odlučování větších ploch kůže, možné dýchací potíže a nízký krevní tlak
- Gastrointestinální krvácení: prodloužené krvácení z tlustého střeva nebo vykašlávání krve
- Neuropsychiatrické poruchy, které jsou popsány níže.

#### **Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Nejčastěji (velmi časté a časté) hlášenými nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou pocity nevolnosti nebo nevolnost (pocit na zvracení, zvracení), bolest žaludku, podráždění žaludku, bolest hlavy a bolest. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují po podání první dávky přípravku a obvykle vymizí, i když léčba pokračuje. Četnost těchto nežádoucích účinků se snižuje, pokud je léčivý přípravek užíván s jídlem.



### **Vzácné, ale závažné nežádoucí účinky: vyhledejte ihned lékařskou pomoc**

*(Ty mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny vzácné nežádoucí účinky, které zahrnují

- Křeče a delirium včetně změněné míry vědomí
- Zmatenost, abnormální chování
- Bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry

Tyto nežádoucí účinky jsou v první řadě hlášeny u dětí a dospívajících a často začínaly náhle a rychle odezněly. V několika málo případech vedly k sebepoškození, v některých případech se smrtelným koncem. Takové neuropsychiatrické účinky byly také hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří neužívali přípravek Tamiflu.

- Pacienti, zejména děti a dospívající, mají být pečlivě sledováni s ohledem na změny chování popsané výše.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, zvláště u mladých osob, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.**

### **Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší**

#### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)*

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení.

#### **Časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 10 osob)*

- Bronchitida (zánět průdušek)
- Opar
- Kašel
- Závratě
- Horečka
- Bolest
- Bolest končetiny
- Příznaky rýmy
- Poruchy spánku
- Bolest v krku
- Bolest žaludku
- Únava
- Plnost horní poloviny břicha
- Infekce horních dýchacích cest (zánět nosu, krku a vedlejších nosních dutin)
- Podrážděný žaludek
- Zvracení.

#### **Méně časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*

- Alergické reakce
- Změna stavu vědomí
- Křeče
- Poruchy srdečního rytmu
- Lehké až těžké poruchy jaterních funkcí
- Kožní reakce (zánět kůže, červená a svědicí vyrážka, šupinatění kůže).

#### **Vzácné nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

- Trombocytopenie (snížený počet krevních destiček)
- Poruchy vidění.

## Děti ve věku 1 až 12 let

### Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Kašel
- Ucpaný nos
- Zvracení.

### Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Zánět spojivek (červené oči a sekrece nebo bolest oka)
- Zánět ucha a jiná onemocnění ucha
- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Příznaky rýmy
- Bolest žaludku
- Plnost horní poloviny břicha
- Podrážděný žaludek.

### Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Kožní zánět
- Onemocnění bubínku.

## Děti mladší než 1 rok

Hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 0 do 12 měsíců jsou většinou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (ve věku 1 roku nebo starší). Navíc byly hlášeny průjem a opruzeniny.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nicméně,

- **jestliže jste Vy nebo Vaše dítě opakovaně nemocní, nebo**
  - **jestliže se příznaky chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka,**
- sdělte to co nejdříve svému lékaři.**

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Tamiflu obsahuje

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje oseltamivirum odpovídající 30 mg oseltamiviru.
- Dalšími složkami jsou:  
obsah tobolky: předbobtnalý škrob, mastek, povidon, sodná sůl kroskarmelosy a natrium-stearyl-fumarát  
obal tobolky: želatina, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)  
inkoust na potisk: šelak (E904), oxid titaničitý (E171) a FD a C modrý 2 (indigokarmín E132).

### Jak přípravek Tamiflu vypadá a co obsahuje toto balení

30 mg tvrdá tobolka se skládá ze světle žlutého neprůhledného těla s potiskem „ROCHE“ a světle žluté neprůhledné čepičky s nápisem „30 mg“. Potisky jsou modré.

Tamiflu 30 mg tvrdé tobolky jsou dostupné v balení v blistrech po 10.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2362718

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(ara Renju Unit)

**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

**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

**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 - 22 608 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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

---

## Informace pro uživatele

**Pro osoby, pro které je obtížné užívat tablety,** včetně velmi malých dětí, je k dispozici tekutá forma léku, *Tamiflu perorální suspenze*.

Pokud potřebujete tekutou formu léku, ale ta není k dispozici, lze v lékárně suspenzi připravit z přípravku Tamiflu tablety (viz *Informace pouze pro zdravotnické pracovníky*). Preferuje se tato příprava v lékárně.

Pokud není k dispozici ani příprava v lékárně, můžete si tekutou formu přípravku Tamiflu připravit z těchto tobolek doma.

Dávky jsou stejné k prevenci i k léčbě chřipky. Rozdíl je pouze v četnosti podávání.

### Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu

- **Pokud máte správnou tabletu** potřebnou pro dávku (dávka 30 mg nebo 60 mg), otevřete tabletu a smíchejte její obsah s jednou čajovou lžičkou (nebo menším objemem) vhodného slazeného pokrmu. Tento postup je obvykle vhodný pro děti starší 1 roku. **Viz horní část instrukcí.**
- **Pokud potřebujete menší dávky,** zahrnuje příprava tekuté formy přípravku Tamiflu z tobolek kroky navíc. Tento postup je vhodný pro mladší děti a miminka, ty obvykle potřebují nižší dávku přípravku Tamiflu než 30 mg. **Viz dolní část instrukcí.**



### Děti ve věku 1 až 12 let

#### K přípravě 30 mg nebo 60 mg dávky potřebujete:

- **Jednu nebo dvě 30 mg tablety Tamiflu**
- **Ostré nůžky**
- **Jednu malou misku**
- **Čajovou lžičku (5 ml lžička)**
- **Vodu**
- **Sladký pokrm** k překrytí hořké chuti prášku.  
Příklady jsou: čokoládový nebo třešňový sirup; dezertní polevy, jako jsou karamelová nebo čokoládová poleva.  
Nebo můžete připravit sladkou vodu smícháním čajové lžičky vody se třemi čtvrtinami (3/4) čajové lžičky cukru.

#### Krok 1: Kontrola správné dávky

K určení odpovídajícího množství k použití vyhledejte tělesnou hmotnost pacienta na levé straně tabulky. Podívejte se do pravého sloupce a zkontrolujte počet tobolek, který budete potřebovat podat pacientovi na jednu dávku. Množství je stejné k léčbě i prevenci chřipky.

<b>Dávka 30 mg</b>	
<b>Dávka 60 mg</b>	

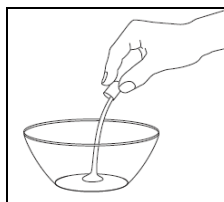
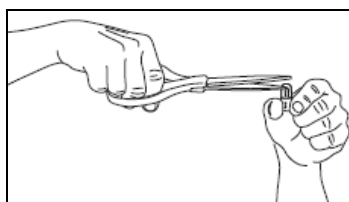
Pro dávky 30 mg a 60 mg je třeba použít pouze 30 mg tobolek. Nepokoušejte se připravit dávky 45 mg nebo 75 mg použitím obsahu z 30 mg tobolek. Místo toho použijte odpovídající velikost tobolek.

Hmotnost	Dávka Tamiflu	Počet tobolek
Do 15 kg	30 mg	1 tobolek
15 kg až 23 kg	45 mg	<b>Nepoužívejte 30 mg tobolek</b>
23 kg až 40 kg	60 mg	2 tobolek

### Krok 2: Vysypání veškerého prášku do misky

Držte **30 mg tobolek** svisle nad miskou a opatrně odstříhnete kulatý svršek nůžkami. Vysypejte veškerý prášek do misky.

Otevřete druhou tobolek pro dávku 60 mg. Vysypejte veškerý prášek do misky. Zacházejte s práškem opatrně, protože může podráždit Vaši pokožku a oči.



### Krok 3: Oslazení prášku a podání dávky

Přidejte malé množství – ne více než jednu čajovou lžičku - sladkého pokrmu k prášku do misky.

To překryje hořkou chuť prášku Tamiflu.

Dobře směs zamíchejte.



**Podejte ihned veškerý obsah** misky pacientovi.

**Pokud zůstane nějaký zbytek směsi** v misce, vypláchněte misku malým množstvím vody a nechte pacienta vše vypít.

Opakujte tento postup pokaždé, když potřebujete lék podat.

### Děti mladší než 1 rok

K přípravě **menší jednotlivé dávky potřebujete:**

- Jednu **30 mg tobolek Tamiflu**
- **Ostré nůžky**
- **Dvě malé misky** (použijte pro každé dítě samostatný pár misek)
- **Jeden velký perorální dávkovač** k odměření vody - 5 nebo 10 ml dávkovač
- **Jeden malý perorální dávkovač** se stupnicí po 0,1 ml k podání dávky
- **Čajovou lžičku (5 ml lžička)**
- **Vodu**

- **Sladký pokrm** k překrytí hořké chuti přípravku Tamiflu.  
Příklady jsou: čokoládový nebo třešňový sirup; dezertní polevy, jako jsou karamelová nebo čokoládová poleva.  
Nebo můžete připravit sladkou vodu smícháním čajové lžičky vody se třemi čtvrtinami (3/4) čajové lžičky cukru.

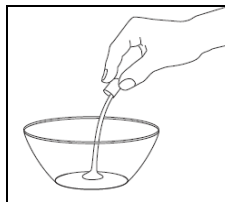
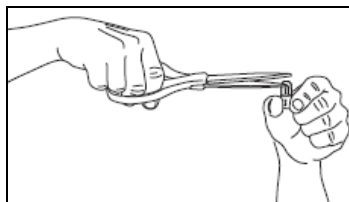
### Krok 1: Vysypejte veškerý prášek do misky

Držte **30 mg tobolku** svisle nad jednou z misek a opatrně odstříhněte kulatý svršek nůžkami.

Zacházejte s práškem opatrně: může podráždit kůži a oči.

Vysypejte veškerý prášek do misky, bez ohledu na to, jakou dávku připravujete.

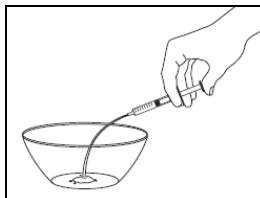
Množství je stejné bez ohledu na to, zda lék používáte k léčbě nebo prevenci chřipky.



### Krok 2: Přidání vody a naředění léku

Použijte větší dávkovač k nasátí **5 ml vody**.

Přidejte vodu k prášku do misky.



Míchejte směs čajovou lžičkou po dobu přibližně 2 minut.



Nedělejte si starosti, pokud se všechny prášek nerozpustí. Nerozpuštěný prášek jsou pomocné (neaktivní) složky přípravku.

### Krok 3: Určení správného množství podle tělesné hmotnosti dítěte

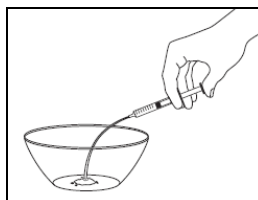
Vyhledejte tělesnou hmotnost dítěte na levé straně tabulky.  
Sloupec na pravé straně tabulky ukazuje, kolik tekuté směsi budete potřebovat nasát.

#### Děti mladší než 1 rok (včetně donošených novorozenců)

Tělesná hmotnost dítěte (nejbližší)	Kolik směsi je třeba použít
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 nebo více	5,0 ml

### Krok 4: Nasátí tekuté směsi

Ujistěte se, že máte správnou velikost dávkovače.  
Nasajte odpovídající množství tekuté směsi z první misky.  
Směs nasávejte opatrně, aby neobsahovala vzduchové bubliny.  
Opatrně vystříkněte správnou dávku do druhé misky.



### Krok 5: Oslazení a podání dítěti

Přidejte malé množství – ne více než jednu čajovou lžičku - sladkého pokrmu do druhé misky.  
To překryje hořkou chuť přípravku Tamiflu.  
Sladký pokrm s tekutou směsí přípravku Tamiflu dobře promíchejte.



**Podajte ihned veškerý obsah** druhé misky (sladký pokrm s tekutou směsí přípravku Tamiflu) dítěti.



**Pokud zůstane nějaký zbytek v druhé misce,** vypláchněte misku malým množstvím vody a nechte dítě vše vypít. Dětem, které neumí pít z misky, podejte zbytek tekuté směsi lžičkou nebo použijte krmící láhev.

Dejte dítěti tekutinu, aby suspenzi zapilo.

**Veškerou nepoužitou tekutinu z první misky vyhod'te.**

Opakujte tento postup pokaždé, když potřebujete lék podat.

---

## Informace pouze pro zdravotnické pracovníky

**Pacienti, kteří nejsou schopní polykat tablety:** Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají potíže s polykáním tabletek nebo u kterých jsou nutné nižší dávky. V případě, že není k dispozici přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi, může lékárník namíchat suspenzi (6 mg/ml) z přípravku Tamiflu tablety. Pokud není dostupná ani suspenze připravená v lékárně, mohou si pacienti připravit suspenzi z tabletek doma.

Pro podávání suspenze připravené v lékárně, stejně jako pro postupy zahrnuté v domácí přípravě, je nutné mít **perorální dávkovače** (perorální stříkačky) odpovídajícího objemu a označení. V obou případech je vhodné na dávkovačích nejprve označit správné objemy. Pro domácí přípravu mají být poskytnuty samostatné dávkovače k nasátí správného objemu vody a pro odměření směsi Tamiflu s vodou. K odměření 5,0 ml vody mají být použity dávkovače o objemu 5 ml nebo 10 ml.

Vhodná velikost dávkovače, která se má použít k nasátí správného objemu suspenze Tamiflu (6 mg/ml), je uvedena níže.

### Děti mladší než 1 rok (včetně donošených novorozenců):

Dávka Tamiflu	Množství suspenze Tamiflu	Velikost dávkovače, která má být použita (stupnice po 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (nebo 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (nebo 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (nebo 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 (nebo 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

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tamiflu 45 mg tvrdé tobolky Oseltamivirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat
3. Jak se přípravek Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá

- Přípravek Tamiflu se používá u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců (včetně donošených novorozenců) k **léčbě chřipky**. Lze jej použít, když máte příznaky chřipky a když je známo, že virus chřipky koluje v populaci.
- Přípravek Tamiflu lze rovněž předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům starším než 1 rok k **prevenci chřipky**, individuálně, například pokud jste byl(a) v kontaktu s někým, kdo má chřipku.
- Přípravek Tamiflu se může předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům (včetně donošených novorozenců) jako **preventivní léčba** za výjimečných okolností, například pokud dojde ke globální epidemii chřipky (*pandemie* chřipky) a pokud očkovací látka proti sezónní chřipce neposkytuje dostatečnou ochranu.

Přípravek Tamiflu obsahuje *oseltamivir*, který patří do skupiny léků, které se nazývají *inhibitory neuraminidázy*. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla. Pomáhají zmírnit příznaky virové infekce, nebo jim předejít.

Chřipka je infekční onemocnění vyvolané virem. Příznaky chřipky často zahrnují náhlou horečku (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a extrémní únavu. Tyto příznaky mohou být také způsobeny jinými infekcemi. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejích každoročních nástupů (*epidemií*), kdy jsou viry chřipky široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou příznaky podobné chřipce obvykle vyvolány jiným druhem onemocnění.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat

### Neužívejte přípravek Tamiflu

- jestliže jste alergický(á) (*přecitlivělý(á)*) na oseltamivir nebo na kteroukoli další složku přípravku Tamiflu uvedenou v bodě 6.

Pokud se Vás toto týká, **porad'te se se svým lékařem. Neužívejte přípravek Tamiflu.**

### Upozornění a opatření

Dříve, než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že

- jste **alergický(á) na nějaké jiné léky**
- trpíte **onemocněním ledvin**. Pokud ano, možná bude nutná úprava dávky.
- máte **závažné onemocnění**, které může vyžadovat okamžitou hospitalizaci
- Váš **imunitní systém** nepracuje
- máte chronické **onemocnění srdce** nebo **onemocnění dýchacích cest**.

### Během léčby přípravkem Tamiflu sdělte neprodleně lékaři

- pokud zaznamenáte jakékoli změny chování nebo nálady (*neuropsychiatrické příhody*), zejména u dětí a dospívajících. To mohou být příznaky vzácných ale závažných nežádoucích účinků.

### Přípravek Tamiflu není vakcína proti chřipce

Přípravek Tamiflu není vakcína: léčí infekci nebo brání šíření viru chřipky. Vakcína poskytuje protilátky proti viru. Přípravek Tamiflu nemění účinnost vakcíny proti chřipce a proto Vám lékař může předepsat obojí.

### Další léčivé přípravky a přípravek Tamiflu

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Následující léky jsou zvláště důležité:

- chlorpropamid (používaný k léčbě cukrovky)
- metotrexát (používaný k léčbě např. revmatoidní artritidy)
- fenylbutazon (používaný k léčbě bolesti a zánětu)
- probenecid (používaný k léčbě dny)

### Těhotenství a kojení

Musíte lékaře informovat v případě, že jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo se snažíte otěhotnět, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Účinky Tamiflu na kojené děti nejsou známy. Proto musíte lékaře informovat v případě, že kojíte, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

## 3. Jak se přípravek Tamiflu užívá

Užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vezměte si přípravek Tamiflu jak nejdříve je to možné, nejlépe během dvou dnů od začátku příznaků chřipky.

## Doporučené dávky

**K léčbě chřipky** užívejte dvě dávky denně. Obvykle je vhodné užívat jednu dávku ráno a jednu večer. **Je důležité dokončit celý 5denní cyklus**, i když se rychle začnete cítit lépe.

**K prevenci chřipky** nebo **po kontaktu s infikovanou osobou** užívejte jednu dávku denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je dávku užívat ráno spolu se snídaní.

Ve zvláštních situacích, jako je rozšířená chřipka nebo u pacientů s oslabeným imunitním systémem, se v léčbě pokračuje po dobu až 6 nebo 12 týdnů.

**Doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti pacienta.** Musíte používat množství perorálních tobolek nebo suspenze, které Vám bylo předepsáno lékařem.

### Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
40 kg nebo více	75 mg dvakrát denně	75 mg jednou denně

*75 mg může být připraveno z 30 mg tobolek plus 45mg tobolek*

### Děti ve věku 1 až 12 let

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
10 až 15 kg	30 mg dvakrát denně	30 mg jednou denně
Více než 15 kg a až 23 kg	45 mg dvakrát denně	45 mg jednou denně
Více než 23 kg a až 40 kg	60 mg dvakrát denně	60 mg jednou denně
Více než 40 kg	75 mg dvakrát denně	75 mg jednou denně

*75 mg může být připraveno z 30 mg tobolek plus 45mg tobolek*

### Děti mladší než 1 rok (0 až 12 měsíců)

Podání přípravku Tamiflu dětem mladším než 1 rok k prevenci chřipky během chřipkové epidemie má být založeno na posouzení lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko pro dítě.

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
3 kg až 10+ kg	3 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně	3 mg/kg, jednou denně

*mg na kg = mg na každý kilogram tělesné hmotnosti dítěte. Například:*

*Pokud 6měsíční dítě váží 8 kg, dávka je*

*8 kg x 3 mg na kg = 24 mg*

### Způsob podání

Tobolky spolkněte celé a zapijte je vodou. Tobolky nerozlamujte ani nekousejte.

Přípravek Tamiflu lze užívat s jídlem i bez jídla, i když užívání s jídlem může snižovat možnost vzniku pocitů nevolnosti nebo nevolnosti (pocit na zvracení nebo zvracení).

**Osoby, které mají potíže s polykáním tobolek**, mohou použít tekutou formu léku, *Tamiflu perorální suspenze*. Pokud potřebujete přípravek Tamiflu perorální suspenze, ale ten není v lékárně k dispozici, můžete si tekutou formu přípravku Tamiflu připravit z těchto tobolek. **Viz Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu**, na druhé straně.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Tamiflu, než jste měl(a)**

Přestaňte užívat přípravek Tamiflu a vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Pokud byly hlášeny nežádoucí účinky, byly podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným při podávání běžných dávek, jak jsou shrnuty v bodě 4.

Případy předávkování byly častěji hlášeny, pokud byl přípravek Tamiflu podáván dětem, než pokud byl podáván dospělým a dospívajícím. Je třeba věnovat pečlivou pozornost přípravě přípravku Tamiflu v tekuté formě pro děti a podání tobolek přípravku Tamiflu nebo přípravku Tamiflu v tekuté formě dětem.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tamiflu**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou toboleku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tamiflu**

Ukončení podávání přípravku Tamiflu nevede k nežádoucím účinkům. Ale pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, příznaky chřipky se mohou vrátit. Vždy dokončete cyklus léčby, který Vám lékař předepsal.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mnoho nežádoucích účinků, které jsou uvedeny níže, může být také způsobeno chřipkou.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh:

- Anafylaktické a anafylaktoidní reakce: závažné alergické reakce s otoky obličeje a kůže, svědící vyrážky, nízký krevní tlak a dýchací potíže
- Poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka): zežloutnutí kůže a očního bělma, změna barvy stolice, změny chování
- Angioneurotický edém: náhlý vznik závažných otoků kůže především v oblasti hlavy a krku, okolo očí a jazyka, doprovázený dýchacími potížemi
- Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza: komplikovaná, možno život ohrožující alergická reakce, závažný zánět vnější kůže a možno i sliznic, na počátku s horečkou, bolestí v krku a únavou, vyrážky vedoucí k tvorbě puchýřů, odlupování kůže, odlučování větších ploch kůže, možné dýchací potíže a nízký krevní tlak
- Gastrointestinální krvácení: prodloužené krvácení z tlustého střeva nebo vykašlávání krve
- Neuropsychiatrické poruchy, které jsou popsány níže.

### **Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Nejčastěji (velmi časté a časté) hlášenými nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou pocity nevolnosti nebo nevolnost (pocit na zvracení, zvracení), bolest žaludku, podráždění žaludku, bolest hlavy a bolest. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují po podání první dávky přípravku a obvykle vymizí, i když léčba pokračuje. Četnost těchto nežádoucích účinků se snižuje, pokud je léčivý přípravek užíván s jídlem.

### **Vzácné, ale závažné nežádoucí účinky: vyhledejte ihned lékařskou pomoc**

*(Ty mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny vzácné nežádoucí účinky, které zahrnují

- Křeče a delirium včetně změněné míry vědomí
- Zmatenost, abnormální chování
- Bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry

Tyto nežádoucí účinky jsou v první řadě hlášeny u dětí a dospívajících a často začínaly náhle a rychle odezněly. V několika málo případech vedly k sebepoškození, v některých případech se smrtelným koncem. Takové neuropsychiatrické účinky byly také hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří neužívali přípravek Tamiflu.

- Pacienti, zejména děti a dospívající, mají být pečlivě sledováni s ohledem na změny chování popsané výše.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, zvláště u mladých osob, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.**

### **Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší**

#### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)*

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení.

#### **Časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 10 osob)*

- Bronchitida (zánět průdušek)
- Opar
- Kašel
- Závratě
- Horečka
- Bolest
- Bolest končetiny
- Příznaky rýmy
- Poruchy spánku
- Bolest v krku
- Bolest žaludku
- Únava
- Plnost horní poloviny břicha
- Infekce horních dýchacích cest (zánět nosu, krku a vedlejších nosních dutin)
- Podrážděný žaludek
- Zvracení.

#### **Méně časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*

- Alergické reakce
- Změna stavu vědomí
- Křeče
- Poruchy srdečního rytmu
- Lehké až těžké poruchy jaterních funkcí
- Kožní reakce (zánět kůže, červená a svědicí vyrážka, šupinatění kůže).

#### **Vzácné nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

- Trombocytopenie (snížený počet krevních destiček)
- Poruchy vidění.

## Děti ve věku 1 až 12 let

### Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Kašel
- Ucpaný nos
- Zvracení.

### Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Zánět spojivek (červené oči a sekrece nebo bolest oka)
- Zánět ucha a jiná onemocnění ucha
- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Příznaky rýmy
- Bolest žaludku
- Plnost horní poloviny břicha
- Podrážděný žaludek.

### Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Kožní zánět
- Onemocnění bubínku.

## Děti mladší než 1 rok

Hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 0 do 12 měsíců jsou většinou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (ve věku 1 roku nebo starší). Navíc byly hlášeny průjem a opruzeniny.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nicméně,

- **jestliže jste Vy nebo Vaše dítě opakovaně nemocní, nebo**
  - **jestliže se příznaky chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka,**
- sdělte to co nejdříve svému lékaři.**

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.



Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Tamiflu obsahuje

- Jedna tvrdá tobolka obsahuje oseltamivirum odpovídající 45 mg oseltamiviru.
- Dalšími složkami jsou:  
obsah tobolky: předbobtnalý škrob, mastek, povidon, sodná sůl kroskarmelosy a natrium-stearyl-fumarát  
obal tobolky: želatina, černý oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)  
inkoust na potisk tobolky: šelak (E904), oxid titaničitý (E171) a FD a C modrý 2 (indigokarmín E132).

### Jak přípravek Tamiflu vypadá a co obsahuje toto balení

45 mg tvrdá tobolka se skládá z šedého neprůhledného těla s potiskem „ROCHE“ a šedé neprůhledné čepičky s potiskem „45 mg“. Potisky jsou modré.

Tamiflu 45 mg tvrdé tobolky jsou dostupné v balení v blistrech po 10.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2362718

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(ara Renju Unit)

**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

**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

**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 - 22 608 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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

---

## Informace pro uživatele

**Pro osoby, pro které je obtížné užívat tablety,** včetně velmi malých dětí, je k dispozici tekutá forma léku, *Tamiflu perorální suspenze*.

Pokud potřebujete tekutou formu léku, ale ta není k dispozici, lze v lékárně suspenzi připravit z přípravku Tamiflu tablety (viz *Informace pouze pro zdravotnické pracovníky*). Preferuje se tato příprava v lékárně.

Pokud není k dispozici ani příprava v lékárně, můžete si tekutou formu přípravku Tamiflu připravit z těchto tobolek doma.

Dávky jsou stejné k prevenci i k léčbě chřipky. Rozdíl je pouze v četnosti podávání.

### Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu

- **Pokud máte správnou tabletu** potřebnou pro dávku (dávku 45 mg), otevřete tabletu a smíchejte její obsah s jednou čajovou lžičkou (nebo menším objemem) vhodného slazeného pokrmu. Tento postup je obvykle vhodný pro děti starší 1 roku. **Viz horní část instrukcí.**
- **Pokud potřebujete menší dávky,** zahrnuje příprava tekuté formy přípravku Tamiflu z tobolek kroky navíc. Tento postup je vhodný pro mladší, lehčí děti a miminka, které obvykle potřebují nižší dávku přípravku Tamiflu než 45 mg. **Viz dolní část instrukcí.**

### Děti ve věku 1 až 12 let

#### K přípravě 45mg dávky potřebujete:

- **Jednu 45 mg tabletu Tamiflu**
- **Ostré nůžky**
- **Jednu malou misku**
- **Čajovou lžičku (5 ml lžička)**
- **Vodu**
- **Sladký pokrm** k překrytí hořké chuti prášku.  
Příklady jsou: čokoládový nebo třešňový sirup; dezertní polevy, jako jsou karamelová nebo čokoládová poleva.  
Nebo můžete připravit sladkou vodu: smíchejte jednu čajovou lžičku vody se třemi čtvrtinami (3/4) čajové lžičky cukru.

#### Krok 1: Kontrola správné dávky

K určení odpovídajícího množství k použití vyhledejte tělesnou hmotnost pacienta na levé straně tabulky. Podívejte se do pravého sloupce a zkontrolujte počet tobolek, který budete potřebovat podat pacientovi na jednu dávku. Množství je stejné k léčbě i prevenci chřipky.



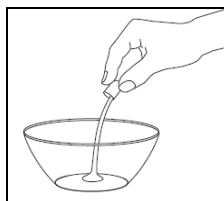
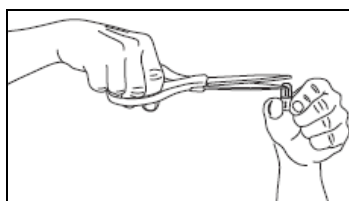
Pro dávky 45 mg je třeba použít pouze 45 mg tablety. Nepokoušejte se připravit dávky 30 mg, 60 mg nebo 75 mg použitím obsahu z 45 mg tobolek. Místo toho použijte odpovídající velikost tablety.

Hmotnost	Dávka Tamiflu	Počet tobolek
Do 15 kg	30 mg	<b>Nepoužívejte 45 mg tobolky</b>
15 kg až 23 kg	45 mg	1 tobolka
23 kg až 40 kg	60 mg	<b>Nepoužívejte 45 mg tobolky</b>

### Krok 2: Vysypání veškerého prášku do misky

Držte **45 mg tobolku** svisle nad miskou a opatrně odstříhnete kulatý svršek nůžkami. Vysypejte veškerý prášek do misky.

Zacházejte s práškem opatrně, protože může podráždit Vaši pokožku a oči.



### Krok 3: Oslazení prášku a podání dávky

Přidejte malé množství – ne více než jednu čajovou lžičku - sladkého pokrmu k prášku do misky.

To překryje hořkou chuť prášku Tamiflu.

Dobře směs zamíchejte.



**Podejte ihned veškerý obsah** misky pacientovi.

**Pokud zůstane nějaký zbytek směsi** v misce, vypláchněte misku malým množstvím vody a nechte pacienta vše vypít.

Opakujte tento postup pokaždé, když potřebujete lék podat.

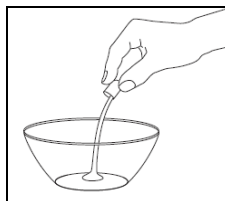
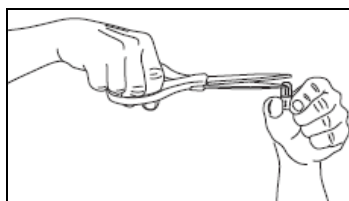
### Děti mladší než 1 rok

K přípravě **menší jednotlivé dávky potřebujete:**

- **Jednu 45 mg tobolku Tamiflu**
- **Ostré nůžky**
- **Dvě malé misky** (použijte pro každé dítě samostatný pár misek)
- **Jeden velký perorální dávkovač** k odměření vody – 5ml dávkovač nebo 10ml dávkovač
- **Jeden malý perorální dávkovač** se stupnicí po 0,1 ml k podání dávky
- **Čajovou lžičku (5 ml lžička)**
- **Vodu**
- **Sladký pokrm** k překrytí hořké chuti přípravku Tamiflu.  
Příklady jsou: čokoládový nebo třešňový sirup; dezertní polevy, jako jsou karamelová nebo čokoládová poleva.  
Nebo můžete připravit sladkou vodu smícháním čajové lžičky vody se třemi čtvrtinami (3/4) čajové lžičky cukru.

### Krok 1: Vysypejte veškerý prášek do misky

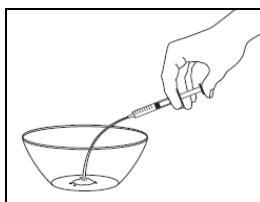
Držte **45 mg tobolku** svisle nad jednou z misek a opatrně odstříhnete kulatý svršek nůžkami. Zacházejte s práškem opatrně: může podráždit kůži a oči. Vysypejte veškerý prášek do misky, bez ohledu na to, jakou dávku připravujete. Množství je stejné bez ohledu na to, zda lék používáte k léčbě nebo prevenci chřipky.



### Krok 2: Přidání vody a naředění léku

Použijte větší dávkovač k nasátí **7,5 ml vody**.

Přidejte vodu k prášku do misky.



Míchejte směs čajovou lžičkou po dobu přibližně 2 minut.



Nedělejte si starosti, pokud se všechny prášek nerozpustí. Nerozpustěný prášek jsou pomocné (neaktivní) složky přípravku.

### Krok 3: Určení správného množství podle tělesné hmotnosti dítěte

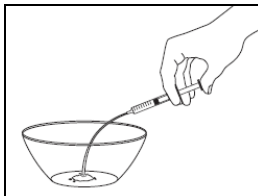
Vyhledejte tělesnou hmotnost dítěte na levé straně tabulky. Sloupec na pravé straně tabulky ukazuje, kolik tekuté směsi budete potřebovat nasát.

#### Děti mladší než 1 rok (včetně donošených novorozenců)

Tělesná hmotnost dítěte (nejbližší)	Kolik směsi je třeba použít
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 nebo více	5,0 ml

#### **Krok 4: Nasátí tekuté směsi**

Ujistěte se, že máte správnou velikost dávkovače.  
Nasajte odpovídající množství tekuté směsi z první misky.  
Směs nasávejte opatrně, aby neobsahovala vzduchové bubliny.  
Opatrně vystříkněte správnou dávku do druhé misky.



#### **Krok 5: Oslazení a podání dítěti**

Přidejte malé množství – ne více než jednu čajovou lžičku - sladkého pokrmu do druhé misky.  
To překryje hořkou chuť přípravku Tamiflu.  
Sladký pokrm s tekutou směsí přípravku Tamiflu dobře promíchejte.



**Podejte ihned veškerý obsah** druhé misky (sladký pokrm s tekutou směsí přípravku Tamiflu) dítěti.

**Pokud zůstane nějaký zbytek v druhé misce**, vypláchněte misku malým množstvím vody a nechte dítě vše vypít. Dětem, které neumí pít z misky, podejte zbytek tekuté směsi lžičkou nebo použijte krmicí láhev.

Dejte dítěti tekutinu, aby suspenzi zapilo.

**Veškerou nepoužitou tekutinu z první misky vyhod'te.**

Opakujte tento postup pokaždé, když potřebujete lék podat.

---

## Informace pouze pro zdravotnické pracovníky

**Pacienti, kteří nejsou schopní polykat tablety:** Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají potíže s polykáním tabletek nebo u kterých jsou nutné nižší dávky. V případě, že není k dispozici přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi, může lékárník namíchat suspenzi (6 mg/ml) z přípravku Tamiflu tablety. Pokud není dostupná ani suspenze připravená v lékárně, mohou si pacienti připravit suspenzi z tabletek doma.

Pro podávání suspenze připravené v lékárně, stejně jako pro postupy zahrnuté v domácí přípravě, je nutné mít **perorální dávkovače** (perorální stříkačky) odpovídajícího objemu a označení. V obou případech je vhodné na dávkovačích nejprve označit správné objemy. Pro domácí přípravu mají být poskytnuty samostatné dávkovače k nasátí správného objemu vody a pro odměření směsi Tamiflu s vodou. K odměření 5,0 ml vody mají být použity dávkovače o objemu 5 ml nebo 10 ml.

Vhodná velikost dávkovače, která se má použít k nasátí správného objemu suspenze Tamiflu (6 mg/ml), je uvedena níže.

### Děti mladší než 1 rok (včetně donošených novorozenců):

Dávka Tamiflu	Množství suspenze Tamiflu	Velikost dávkovače, která má být použita (stupnice po 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (nebo 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (nebo 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (nebo 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 (nebo 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

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tamiflu 75 mg tvrdé tobolky Oseltamivirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat
3. Jak se přípravek Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá

- Přípravek Tamiflu se používá u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců (včetně donošených novorozenců) k **léčbě chřipky**. Lze jej použít, když máte příznaky chřipky a když je známo, že virus chřipky koluje v populaci.
- Přípravek Tamiflu lze rovněž předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům starším než 1 rok k **prevenci chřipky**, individuálně, například pokud jste byl(a) v kontaktu s někým, kdo má chřipku.
- Přípravek Tamiflu se může předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům (včetně donošených novorozenců) jako **preventivní léčba** za výjimečných okolností, například pokud dojde ke globální epidemii chřipky (*pandemie* chřipky) a pokud očkovací látka proti sezónní chřipce neposkytuje dostatečnou ochranu.

Přípravek Tamiflu obsahuje *oseltamivir*, který patří do skupiny léků, které se nazývají *inhibitory neuraminidázy*. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla. Pomáhají zmírnit příznaky virové infekce, nebo jim předejít.

Chřipka je infekční onemocnění vyvolané virem. Příznaky chřipky často zahrnují náhlou horečku (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a extrémní únavu. Tyto příznaky mohou být také způsobeny jinými infekcemi. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejích každoročních nástupů (*epidemií*), kdy jsou viry chřipky široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou příznaky podobné chřipce obvykle vyvolány jiným druhem onemocnění.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat

##### Neužívejte přípravek Tamiflu

- jestliže jste alergický(á) (*přecitlivělý(á)*) na oseltamivir nebo na kteroukoli další složku přípravku Tamiflu uvedenou v bodě 6.



Pokud se Vás toto týká, **porad'te se se svým lékařem. Neužívejte přípravek Tamiflu.**

### **Upozornění a opatření**

Dříve, než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že

- jste **alergický(á)** na nějaké jiné léky
- trpíte **onemocněním ledvin**. Pokud ano, možná bude nutná úprava dávky.
- máte **závažné onemocnění**, které může vyžadovat okamžitou hospitalizaci
- Váš **imunitní systém** nepracuje
- máte chronické **onemocnění srdce** nebo **onemocnění dýchacích cest**.

Během léčby přípravkem Tamiflu **sdělte neprodleně lékaři**

- pokud zaznamenáte jakékoli změny chování nebo nálady (*neuropsychiatrické příhody*), zejména u dětí a dospívajících. To mohou být příznaky vzácných, ale závažných nežádoucích účinků.

### **Přípravek Tamiflu není vakcína proti chřipce**

Přípravek Tamiflu není vakcína: léčí infekci nebo brání šíření viru chřipky. Vakcína poskytuje protilátky proti viru. Přípravek Tamiflu nemění účinnost vakcíny proti chřipce a proto Vám lékař může předepsat obojí.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Tamiflu**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Následující léky jsou zvláště důležité:

- chlorpropamid (používaný k léčbě cukrovky)
- metotrexát (používaný k léčbě např. revmatoidní artritidy)
- fenylobutazon (používaný k léčbě bolesti a zánětu)
- probenecid (používaný k léčbě dny)

### **Těhotenství a kojení**

Musíte lékaře informovat v případě, že jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo se snažíte otěhotnět, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Účinky Tamiflu na kojené děti nejsou známy. Proto musíte lékaře informovat v případě, že kojíte, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Tamiflu užívá**

Užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vezměte si přípravek Tamiflu jak nejdříve je to možné, nejlépe během dvou dnů od začátku příznaků chřipky.

### **Doporučené dávky**

**K léčbě chřipky** užívejte dvě dávky denně. Obvykle je vhodné užívat jednu dávku ráno a jednu večer. **Je důležité dokončit celý 5denní cyklus**, i když se rychle začnete cítit lépe.

**K prevenci chřipky nebo po kontaktu s infikovanou osobou** užívejte jednu dávku denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je dávku užívat ráno spolu se snídaní.

Ve zvláštních situacích, jako je rozšířená chřipka nebo u pacientů s oslabeným imunitním systémem, se v léčbě pokračuje po dobu až 6 nebo 12 týdnů.

**Doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti pacienta.** Musíte používat množství perorálních tobolek nebo suspenze, které Vám bylo předepsáno lékařem.

#### Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
40 kg nebo více	75 mg dvakrát denně	75 mg jednou denně

*75 mg může být připraveno z 30 mg tobolek plus 45mg tobolek*

#### Děti ve věku 1 až 12 let

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
10 až 15 kg	30 mg dvakrát denně	30 mg jednou denně
Více než 15 kg a až 23 kg	45 mg dvakrát denně	45 mg jednou denně
Více než 23 kg a až 40 kg	60 mg dvakrát denně	60 mg jednou denně
Více než 40 kg	75 mg dvakrát denně	75 mg jednou denně

*75 mg může být připraveno z 30 mg tobolek plus 45mg tobolek*

#### Děti mladší než 1 rok (0 až 12 měsíců)

Podání přípravku Tamiflu dětem mladším než 1 rok k prevenci chřipky během chřipkové epidemie má být založeno na posouzení lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko pro dítě.

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka <i>po dobu 5 dnů</i>	Prevence chřipky: dávka <i>po dobu 10 dnů</i>
3 kg až 10+ kg	3 mg/kg tělesné hmotnosti, dvakrát denně	3 mg/kg, jednou denně

*mg na kg = mg na každý kilogram tělesné hmotnosti dítěte. Například:*

*Pokud 6měsíční dítě váží 8 kg, dávka je*

*8 kg x 3 mg na kg = 24 mg*

#### Způsob podání

Tobolky spolkněte celé a zapijte je vodou. Tobolky nerozlamujte ani nekousejte.

Přípravek Tamiflu lze užívat s jídlem i bez jídla, i když užívání s jídlem může snižovat možnost vzniku pocitů nevolnosti nebo nevolnosti (pocit na zvracení nebo zvracení).

**Osoby, které mají potíže s polykáním tobolek,** mohou použít tekutou formu léku, *Tamiflu perorální suspenze*. Pokud potřebujete přípravek Tamiflu perorální suspenze, ale ten není v lékárně k dispozici, můžete si tekutou formu přípravku Tamiflu připravit z těchto tobolek. **Viz Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu,** na druhé straně.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku Tamiflu, než jste měl(a)

Přestaňte užívat přípravek Tamiflu a vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Pokud byly hlášeny nežádoucí účinky, byly podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným při podávání běžných dávek, jak jsou shrnuty v bodě 4.

Případy předávkování byly častěji hlášeny, pokud byl přípravek Tamiflu podáván dětem, než pokud byl podáván dospělým a dospívajícím. Je třeba věnovat pečlivou pozornost přípravě přípravku

Tamiflu v tekuté formě pro děti a podání tobolek přípravku Tamiflu nebo přípravku Tamiflu v tekuté formě dětem.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tamiflu**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tamiflu**

Ukončení podávání přípravku Tamiflu nevede k nežádoucím účinkům. Ale pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, příznaky chřipky se mohou vrátit. Vždy dokončete cyklus léčby, který Vám lékař předepsal.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mnoho nežádoucích účinků, které jsou uvedeny níže, může být také způsobeno chřipkou.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh:

- Anafylaktické a anafylaktoidní reakce: závažné alergické reakce s otoky obličeje a kůže, svědící vyrážky, nízký krevní tlak a dýchací potíže
- Poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka): zežloutnutí kůže a očního bělma, změna barvy stolice, změny chování
- Angioneurotický edém: náhlý vznik závažných otoků kůže především v oblasti hlavy a krku, okolo očí a jazyka, doprovázený dýchacími potížemi
- Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza: komplikovaná, možno život ohrožující alergická reakce, závažný zánět vnější kůže a možno i sliznic, na počátku s horečkou, bolestí v krku a únavou, vyrážky vedoucí k tvorbě puchýřů, odlupování kůže, odlučování větších ploch kůže, možné dýchací potíže a nízký krevní tlak
- Gastrointestinální krvácení: prodloužené krvácení z tlustého střeva nebo vykašlávání krve
- Neuropsychiatrické poruchy, které jsou popsány níže.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Nejčastěji (velmi časté a časté) hlášenými nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou pocity nevolnosti nebo nevolnost (pocit na zvracení, zvracení), bolest žaludku, podráždění žaludku, bolest hlavy a bolest. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují po podání první dávky přípravku a obvykle vymizí, i když léčba pokračuje. Četnost těchto nežádoucích účinků se snižuje, pokud je léčivý přípravek užíván s jídlem.

### **Vzácné, ale závažné nežádoucí účinky: vyhledejte ihned lékařskou pomoc**

*(mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny vzácné nežádoucí účinky, které zahrnují

- Křeče a delirium včetně změněné míry vědomí
- Zmatenost, abnormální chování
- Bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry

Tyto nežádoucí účinky jsou v první řadě hlášeny u dětí a dospívajících a často začínaly náhle a rychle odezněly. V několika málo případech vedly k sebepoškození, v některých případech se smrtelným koncem. Takové neuropsychiatrické účinky byly také hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří neužívali přípravek Tamiflu.

- Pacienti, zejména děti a dospívající, mají být pečlivě sledováni s ohledem na změny chování popsané výše.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, zvláště u mladých osob, **vyhledejte ihned lékařskou pomoc.**

### **Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší**

#### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)*

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení.

#### **Časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 10 osob)*

- Bronchitida (zánět průdušek)
- Opar
- Kašel
- Závratě
- Horečka
- Bolest
- Bolest končetiny
- Příznaky rýmy
- Poruchy spánku
- Bolest v krku
- Bolest žaludku
- Únava
- Plnost horní poloviny břicha
- Infekce horních dýchacích cest (zánět nosu, krku a vedlejších nosních dutin)
- Podrážděný žaludek
- Zvracení.

#### **Méně časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*

- Alergické reakce
- Změna stavu vědomí
- Křeče
- Poruchy srdečního rytmu
- Lehké až těžké poruchy jaterních funkcí
- Kožní reakce (zánět kůže, červená a svědicí vyrážka, šupinatění kůže).

#### **Vzácné nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

- Trombocytopenie (snížený počet krevních destiček)
- Poruchy vidění.

## Děti ve věku 1 až 12 let

### Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Kašel
- Ucpaný nos
- Zvracení.

### Časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Zánět spojivek (červené oči a sekrece nebo bolest oka)
- Zánět ucha a jiná onemocnění ucha
- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Příznaky rýmy
- Bolest žaludku
- Plnost horní poloviny břicha
- Podrážděný žaludek.

### Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Kožní zánět
- Onemocnění bubínku.

## Děti mladší než 1 rok

Hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 0 do 12 měsíců jsou většinou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (ve věku 1 roku nebo starších). Navíc byly hlášeny průjem a opruzeniny.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nicméně,

- **jestliže jste Vy nebo Vaše dítě opakovaně nemocní, nebo**
  - **jestliže se příznaky chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka,**
- sdělte to co nejdříve svému lékaři.**

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Tamiflu obsahuje

- Jedna 75 mg tvrdá tobolka obsahuje oseltamivirum odpovídající 75 mg oseltamiviru.
- Dalšími složkami jsou:  
obsah tobolky: předbobtnalý škrob, mastek, povidon, sodná sůl kroskarmelosy a natrium-stearyl-fumarát  
obal tobolky: želatina, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)  
inkoust na potisk: šelak (E904), oxid titaničitý (E171) a FD a C modrý 2 (indigokarmín E132).

### Jak přípravek Tamiflu vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdá tobolka 75 mg se skládá z šedého neprůhledného těla s nápisem „ROCHE“ a světle žluté neprůhledné čepičky s nápisem „75 mg“. Nápisy jsou modré.

Tvrdé tobolky Tamiflu 75 mg jsou dostupné v balení v blistrech po 10.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2362718

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

(ara Renju Unit)

**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

**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

**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 - 22 608 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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

---

## Informace pro uživatele

**Pro osoby, pro které je obtížné užívat tablety,** včetně velmi malých dětí, je k dispozici tekutá forma léku, *Tamiflu perorální suspenze*.

Pokud potřebujete tekutou formu léku, ale ta není k dispozici, lze v lékárně suspenzi připravit z přípravku Tamiflu tablety (viz *Informace pouze pro zdravotnické pracovníky*). Preferuje se tato příprava v lékárně.

Pokud není k dispozici ani příprava v lékárně, můžete si tekutou formu přípravku Tamiflu připravit z těchto tobolek doma.

Dávky jsou stejné k prevenci i k léčbě chřipky. Rozdíl je pouze v četnosti podáváníí.

### Domácí příprava tekuté formy přípravku Tamiflu

- **Pokud máte správnou tabletu** potřebnou pro dávku (dávka 75 mg), otevřete tabletu a smíchejte její obsah s jednou čajovou lžičkou (nebo menším objemem) vhodného slazeného pokrmu. Tento postup je obvykle vhodný pro děti starší 1 roku. **Viz horní část instrukcí.**
- **Pokud potřebujete menší dávky,** zahrnuje příprava tekuté formy přípravku Tamiflu z tobolek kroky navíc. Tento postup je vhodný pro mladší děti a miminka, ty obvykle potřebují nižší dávku přípravku Tamiflu než 30 mg. **Viz dolní část instrukcí.**

**Dospělí, dospívající ve věku 13 let a starší a děti s tělesnou hmotností 40 kg a více**

#### K přípravě 75mg dávky potřebujete:

- **Jednu 75 mg tabletu Tamiflu**
- **Ostré nůžky**
- **Jednu malou misku**
- **Čajovou lžičku (5 ml lžička)**
- **Vodu**
- **Sladký pokrm** k překrytí hořké chuti prášku.  
Příklady jsou: čokoládový nebo třešňový sirup; dezertní polevy, jako jsou karamelová nebo čokoládová poleva.  
Nebo můžete připravit sladkou vodu smícháním čajové lžičky vody se třemi čtvrtinami (3/4) čajové lžičky cukru.

#### Krok 1: Kontrola správné dávky

K určení odpovídajícího množství k použití vyhledejte tělesnou hmotnost pacienta na levé straně tabulky. Podívejte se do pravého sloupce a zkontrolujte počet tobolek, který budete potřebovat podat pacientovi na jednu dávku. Množství je stejné k léčbě i prevenci chřipky.



Pro dávky 75 mg je třeba použít pouze 75 mg tablety. Nepokoušejte se připravit dávku 75 mg použitím obsahu z 30 mg nebo 45 mg tobolek.



Hmotnost	Dávka Tamiflu	Počet tobolek
40 kg a více	75 mg	1 tobolka

### Není určeno pro děti, které váží méně než 40 kg

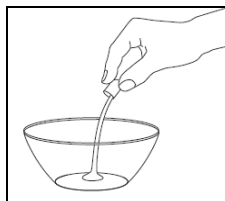
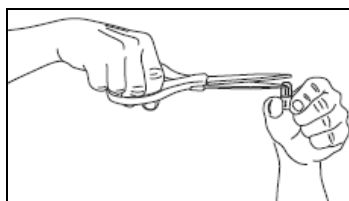
Pro děti, které váží méně než 40 kg, budete potřebovat připravit dávku nižší než 75 mg. Viz níže.

#### Krok 2: Vysypání veškerého prášku do misky

Držte **75 mg tobolku** svisle nad miskou a opatrně odstříhněte kulatý svršek nůžkami.

Vysypejte veškerý prášek do misky.

Zacházejte s práškem opatrně, protože může podráždit Vaši pokožku a oči.



#### Krok 3: Oslazení prášku a podání dávky

Přidejte malé množství – ne více než jednu čajovou lžičku - sladkého pokrmu k prášku do misky.

To překryje hořkou chuť prášku Tamiflu.

Dobře směs zamíchejte.



**Podajte ihned veškerý obsah** misky pacientovi.

**Pokud zůstane nějaký zbytek směsi** v misce, vypláchněte misku malým množstvím vody a nechte pacienta vše vypít.

Opakujte tento postup pokaždé, když potřebujete lék podat.

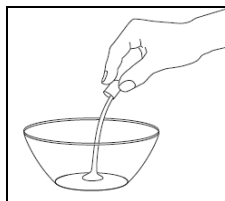
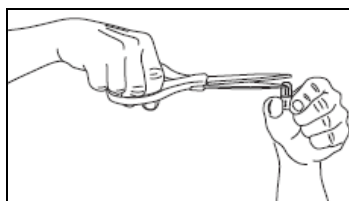
#### Děti mladší než 1 rok a děti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg

K přípravě **menší jednotlivé dávky** potřebujete:

- **Jednu 75 mg tobolku Tamiflu**
- **Ostré nůžky**
- **Dvě malé misky**
- **Jeden velký perorální dávkovač** k odměření vody – 5 nebo 10 ml dávkovač
- **Jeden malý perorální dávkovač** se stupnicí po 0,1 ml k podání dávky
- **Čajovou lžičku (5 ml lžička)**
- **Vodu**
- **Sladký pokrm** k překrytí hořké chuti přípravku Tamiflu.  
Příklady jsou: čokoládový nebo třešňový sirup; dezertní polevy, jako jsou karamelová nebo čokoládová poleva.  
Nebo můžete připravit sladkou vodu smícháním čajové lžičky vody se třemi čtvrtinami (3/4) čajové lžičky cukru.

### Krok 1: Vysypejte veškerý prášek do misky

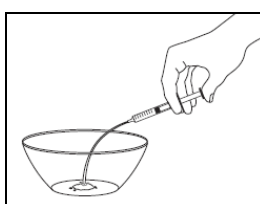
Držte **75 mg tobolku** svisle nad jednou z misek a opatrně odstříhnete kulatý svršek nůžkami. Zacházejte s práškem opatrně: může podráždit kůži a oči. Vysypejte veškerý prášek do misky, bez ohledu na to, jakou dávku připravujete. Množství je stejné bez ohledu na to, zda lék používáte k léčbě nebo prevenci chřipky.



### Krok 2: Přidání vody a naředění léku

Použijte větší dávkovač k nasátí **12,5 ml** vody.

Přidejte vodu k prášku do misky.



Míchejte směs čajovou lžičkou po dobu přibližně 2 minut.



Nedělejte si starosti, pokud se všechny prášek nerozpustí. Nerozpuštěný prášek jsou pomocné (neaktivní) složky přípravku.

### Krok 3: Určení správného množství podle tělesné hmotnosti dítěte

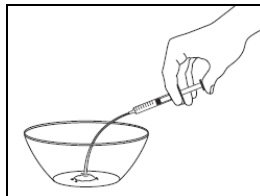
Vyhledejte tělesnou hmotnost dítěte na levé straně tabulky. Sloupec na pravé straně tabulky ukazuje, kolik tekuté směsi budete potřebovat nasát.

#### Děti mladší než 1 rok (včetně donošených novorozenců)

Tělesná hmotnost dítěte (nejbližší)	Kolik směsi je třeba použít
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 nebo více	5,0 ml

#### Krok 4: Nasátí tekuté směsi

Ujistěte se, že máte správnou velikost dávkovače.  
Nasajte odpovídající množství tekuté směsi z první misky.  
Směs nasávejte opatrně, aby neobsahovala vzduchové bubliny.  
Opatrně vystříkňte správnou dávku do druhé misky.



#### Krok 5: Oslazení a podání dítěti

Přidejte malé množství – ne více než jednu čajovou lžičku - sladkého pokrmu do druhé misky.  
To překryje hořkou chuť přípravku Tamiflu.  
Sladký pokrm s tekutou směsí přípravku Tamiflu dobře promíchejte.



**Podejte ihned veškerý obsah** druhé misky (sladký pokrm s tekutou směsí přípravku Tamiflu) dítěti.

**Pokud zůstane nějaký zbytek v druhé misce**, vypláchněte misku malým množstvím vody a nechte dítě vše vypít. Dětem, které neumí pít z misky, podejte zbytek tekuté směsi lžičkou nebo použijte krmicí láhev.

Dejte dítěti tekutinu, aby suspenzi zapilo.

**Veškerou nepoužitou tekutinu z první misky vyhod'te.**

Opakujte tento postup pokaždé, když potřebujete lék podat.

---

## Informace pouze pro zdravotnické pracovníky

**Pacienti, kteří nejsou schopní polykat tablety:** Komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze (6 mg/ml) je preferovaný přípravek u pediatrických a dospělých pacientů, kteří mají potíže s polykáním tabletek nebo u kterých jsou nutné nižší dávky. V případě, že není k dispozici přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi, může lékárník namíchat suspenzi (6 mg/ml) z přípravku Tamiflu tablety. Pokud není dostupná ani suspenze připravená v lékárně, mohou si pacienti připravit suspenzi z tabletek doma.

Pro podávání suspenze připravené v lékárně, stejně jako pro postupy zahrnuté v domácí přípravě, je nutné mít **perorální dávkovače** (perorální stříkačky) odpovídajícího objemu a označení. V obou případech je vhodné na dávkovačích nejprve označit správné objemy. Pro domácí přípravu mají být poskytnuty samostatné dávkovače k nasátí správného objemu vody a pro odměření směsi Tamiflu s vodou. K odměření 12,5 ml vody mají být použity dávkovače o objemu 10 ml.

Vhodná velikost dávkovače, která se má použít k nasátí správného objemu suspenze Tamiflu (6 mg/ml), je uvedena níže.

### Děti mladší než 1 rok (včetně donošených novorozenců):

Dávka Tamiflu	Množství suspenze Tamiflu	Velikost dávkovače, která má být použita (stupnice po 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (nebo 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (nebo 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (nebo 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 (nebo 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

### Děti ve věku 1 roku nebo starší s tělesnou hmotností nižší než 40 kg:

Dávka Tamiflu	Množství suspenze Tamiflu	Velikost dávkovače, která má být použita (stupnice po 0,1 ml)
30 mg	5,0 ml	5,0 ml (nebo 10,0 ml)
45 mg	7,5 ml	10,0 ml
60 mg	10,0 ml	10,0 ml

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tamiflu 6 mg/ml prášek pro perorální suspenzi Oseltamivirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat
3. Jak se přípravek Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá

- Přípravek Tamiflu se používá u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců (včetně donošených novorozenců) k **léčbě chřipky**. Lze jej použít, když máte příznaky chřipky a když je známo, že virus chřipky koluje v populaci.
- Přípravek Tamiflu lze rovněž předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům starším než 1 rok k **prevenci chřipky**, individuálně, například, pokud jste byl(a) v kontaktu s někým, kdo má chřipku.
- Přípravek Tamiflu se může předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům (včetně donošených novorozenců) jako **preventivní léčba** za výjimečných okolností, například pokud dojde ke globální epidemii chřipky (*pandemie chřipky*) a pokud očkovací látka proti sezónní chřipce neposkytuje dostatečnou ochranu.

Přípravek Tamiflu obsahuje *oseltamivir*, který patří do skupiny léků, které se nazývají *inhibitory neuraminidázy*. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla. Pomáhají zmírnit příznaky virové infekce, nebo jim předejít.

Chřipka je infekční onemocnění vyvolané virem. Příznaky chřipky často zahrnují náhlou horečku (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a extrémní únavu. Tyto příznaky mohou být také způsobeny jinými infekcemi. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejích každoročních nástupů (*epidemií*), kdy jsou viry chřipky široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou příznaky podobné chřipce obvykle vyvolány jiným druhem onemocnění.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat

### Neužívejte přípravek Tamiflu

- jestliže jste alergický(á) (*přecitlivělý(á)*) na oseltamivir nebo na kteroukoli další složku přípravku Tamiflu uvedenou v bodě 6.

Pokud se Vás toto týká, **porad'te se se svým lékařem. Neužívejte přípravek Tamiflu.**

### Upozornění a opatření

Dříve, než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že

- jste **alergický(á)** na nějaké jiné léky
- trpíte **onemocněním ledvin**. Pokud ano, možná bude nutná úprava dávky.
- máte **závažné onemocnění**, které může vyžadovat okamžitou hospitalizaci
- Váš **imunitní systém** nepracuje
- máte chronické **onemocnění srdce** nebo **onemocnění dýchacích cest**.

### Během léčby přípravkem Tamiflu sdělte neprodleně lékaři

- pokud zaznamenáte jakékoli změny chování nebo nálady (*neuropsychiatrické příhody*), zejména u dětí a dospívajících. To mohou být příznaky vzácných ale závažných nežádoucích účinků.

### Přípravek Tamiflu není vakcína proti chřipce

Přípravek Tamiflu není vakcína: léčí infekci nebo brání šíření viru chřipky. Vakcína poskytuje protilátky proti viru. Přípravek Tamiflu nemění účinnost vakcíny proti chřipce a proto Vám lékař může předepsat obojí.

### Další léčivé přípravky a přípravek Tamiflu

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Následující léky jsou zvláště důležité:

- chlorpropamid (používaný k léčbě cukrovky)
- metotrexát (používaný k léčbě např. revmatoidní artritidy)
- fenylbutazon (používaný k léčbě bolesti a zánětu)
- probenecid (používaný k léčbě dny)

### Těhotenství a kojení

Musíte lékaře informovat v případě, že jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo se snažíte otěhotnět, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Účinky Tamiflu na kojené děti nejsou známy. Proto musíte lékaře informovat v případě, že kojíte, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

### Přípravek Tamiflu obsahuje fruktózu

Předtím, než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že je Váš lékař informován o tom, že trpíte dědičnou nesnášenlivostí fruktózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol, který je formou fruktózy.

Sorbitol může mít mírný projímavý účinek.

### 3. Jak se přípravek Tamiflu užívá

Užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vždy používejte pouze perorální dávkovač, který je součástí balení a který je označen dávkou v mililitrech (ml).

Veźměte si přípravek Tamiflu jak nejdříve je to možné, nejlépe během dvou dnů od začátku příznaků chřipky.

#### Doporučené dávky

**K léčbě chřipky** užívejte dvě dávky denně. Obvykle je vhodné užívat jednu dávku ráno a jednu večer. **Je důležité dokončit celý 5denní cyklus**, i když se rychle začnete cítit lépe.

**K prevenci chřipky nebo po kontaktu s infikovanou osobou** užívejte jednu dávku denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je dávku užívat ráno spolu se snídaní.

Ve zvláštních situacích, jako je rozšířená chřipka nebo u pacientů s oslabeným imunitním systémem, se v léčbě pokračuje po dobu až 6 nebo 12 týdnů.

**Doporučená dávka je založená na tělesné hmotnosti pacienta.** Musíte používat množství přípravku Tamiflu, které Vám bylo předepsáno lékařem. Perorální suspenze může být používána osobami, pro které je obtížné užívat tobolky. Viz instrukce na druhé straně, jak připravit a podat dávku.

#### Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka po dobu 5 dnů	Prevence chřipky: dávka po dobu 10 dnů
40 kg nebo více	12,5 ml dvakrát denně	12,5 ml jednou denně

*12,5 ml je připraveno z 5 ml dávky plus 7,5 ml dávky*

#### Děti ve věku 1 až 12 let

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka po dobu 5 dnů	Prevence chřipky: dávka po dobu 10 dnů
10 kg až 15 kg	5,0 ml dvakrát denně	5,0 ml jednou denně
Více než 15 kg až 23 kg	7,5 ml dvakrát denně	7,5 ml jednou denně
Více než 23 kg až 40 kg	10,0 ml dvakrát denně	10,0 ml jednou denně
Více než 40 kg	12,5 ml dvakrát denně	12,5 ml jednou denně

#### Děti mladší než 1 rok (0 až 12 měsíců)

Podání přípravku Tamiflu dětem mladším než 1 rok k prevenci chřipky během chřipkové epidemie má být založeno na posouzení lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko pro dítě. Je třeba pro dávkování 1 až 3 ml perorální suspenze přípravku Tamiflu u dětí mladších než 1 rok použít perorální dávkovač o objemu 3 ml (s měřítkem po 0,1 ml).

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Léčba chřipky: dávka po dobu 5 dnů</b>	<b>Prevence chřipky: dávka po dobu 10 dnů</b>	<b>Velikost dávkače, který je třeba použít</b>
3 kg	1,5 ml dvakrát denně	1,5 ml jednou denně	3 ml
3,5 kg	1,8 ml dvakrát denně	1,8 ml jednou denně	3 ml
4 kg	2,0 ml dvakrát denně	2,0 ml jednou denně	3 ml
4,5 kg	2,3 ml dvakrát denně	2,3 ml jednou denně	3 ml
5 kg	2,5 ml dvakrát denně	2,5 ml jednou denně	3 ml
5,5 kg	2,8 ml dvakrát denně	2,8 ml jednou denně	3 ml
6 kg	3,0 ml dvakrát denně	3,0 ml jednou denně	3 ml
> 6 až 7 kg	3,5 ml dvakrát denně	3,5 ml jednou denně	10 ml
> 7 až 8 kg	4,0 ml dvakrát denně	4,0 ml jednou denně	10 ml
> 8 až 9 kg	4,5 ml dvakrát denně	4,5 ml jednou denně	10 ml
> 9 až 10 kg	5,0 ml dvakrát denně	5,0 ml jednou denně	10 ml

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Tamiflu, než jste měl(a)**

Přestaňte užívat přípravek Tamiflu a vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Pokud byly hlášeny nežádoucí účinky, byly podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným při podávání běžných dávek, jak jsou shrnuty v bodě 4.

Případy předávkování byly častěji hlášeny, pokud byl přípravek Tamiflu podáván dětem, než pokud byl podáván dospělým a dospívajícím. Je třeba věnovat pečlivou pozornost přípravě přípravku Tamiflu v tekuté formě pro děti a podání tobolek přípravku Tamiflu nebo přípravku Tamiflu v tekuté formě dětem.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tamiflu**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tamiflu**

Ukončení podávání přípravku Tamiflu nevede k nežádoucím účinkům. Ale pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, příznaky chřipky se mohou vrátit. Vždy dokončete léčebný cyklus, který Vám předepsal lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mnoho nežádoucích účinků, které jsou uvedeny níže, může být také způsobeno chřipkou.



Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh:

- Anafylaktické a anafylaktoidní reakce: závažné alergické reakce s otoky obličeje a kůže, svědící vyrážky, nízký krevní tlak a dýchací potíže
- Poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka): zežloutnutí kůže a očního bělma, změna barvy stolice, změny chování
- Angioneurotický edém: náhlý vznik závažných otoků kůže především v oblasti hlavy a krku, okolo očí a jazyka, doprovázený dýchacími potížemi
- Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza: komplikovaná, možno život ohrožující alergická reakce, závažný zánět vnější kůže a možno i sliznic, na počátku s horečkou, bolestí v krku a únavou, vyrážky vedoucí k tvorbě puchýřů, odlupování kůže, odlučování větších ploch kůže, možné dýchací potíže a nízký krevní tlak
- Gastrointestinální krvácení: prodloužené krvácení z tlustého střeva nebo vykašlávání krve
- Neuropsychiatrické poruchy, které jsou popsány níže.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Nejčastěji (velmi časté a časté) hlášenými nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou pocity nevolnosti nebo nevolnost (pocit na zvracení, zvracení), bolest žaludku, podráždění žaludku, bolest hlavy a bolest. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují po podání první dávky přípravku a obvykle vymizí, i když léčba pokračuje. Četnost těchto nežádoucích účinků se snižuje, pokud je léčivý přípravek užíván s jídlem.

**Vzácné, ale závažné nežádoucí účinky: vyhledejte ihned lékařskou pomoc**

*(Ty mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny vzácné nežádoucí účinky, které zahrnují

- Křeče a delirium včetně změněné míry vědomí
- Zmatenost, abnormální chování
- Bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry

Tyto nežádoucí účinky jsou v první řadě hlášeny u dětí a dospívajících a často začínaly náhle a rychle odezněly. V několika málo případech vedly k sebepoškozování, v některých případech se smrtelným koncem. Takové neuropsychiatrické účinky byly také hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří neužívali přípravek Tamiflu.

- Pacienti, zejména děti a dospívající, mají být pečlivě sledováni s ohledem na změny chování popsané výše.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, zvláště u mladých osob, **vyhledejte ihned lékařskou pomoc.**

**Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší**

**Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)*

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení.

**Časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 10 osob)*

- Bronchitida (zánět průdušek)
- Opar
- Kašel
- Závratě
- Horečka
- Bolest
- Bolest končetiny
- Příznaky rýmy
- Poruchy spánku

- Bolest v krku
- Bolest žaludku
- Únava
- Plnost horní poloviny břicha
- Infekce horních dýchacích cest (zánět nosu, krku a vedlejších nosních dutin)
- Podrážděný žaludek
- Zvracení.

#### **Méně časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*

- Alergické reakce
- Změna stavu vědomí
- Křeče
- Poruchy srdečního rytmu
- Lehké až těžké poruchy jaterních funkcí
- Kožní reakce (zánět kůže, červená a svědící vyrážka, šupinatění kůže).

#### **Vzácné nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

- Trombocytopenie (snížený počet krevních destiček)
- Poruchy vidění.

#### **Děti ve věku 1 až 12 let**

##### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)*

- Kašel
- Ucpaný nos
- Zvracení.

##### **Časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 10 osob)*

- Zánět spojivek (červené oči a sekrece nebo bolest oka)
- Zánět ucha a jiná onemocnění ucha
- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Příznaky rýmy
- Bolest žaludku
- Plnost horní poloviny břicha
- Podrážděný žaludek.

##### **Méně časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*

- Kožní zánět
- Onemocnění bubínku.

#### **Děti mladší než 1 rok**

Hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 0 do 12 měsíců jsou většinou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (ve věku 1 roku nebo starší). Navíc byly hlášeny průjem a opruzeniny.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nicméně,

- **jestliže jste Vy nebo Vaše dítě opakovaně nemocní, nebo**
- **jestliže se příznaky chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka, sdělte to co nejdříve svému lékaři.**

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvi za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po rekonstituci uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu 10 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Tamiflu obsahuje**

- Léčivou látkou je oseltamivir (obsah oseltamiviru po rozpuštění je 6 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou: sorbitol (E420), dihydrogencitrát sodný (E331[a]), xanthanová klovatina (E415), natrium-benzoát (E211), sodná sůl sacharinu (E954), oxid titaničitý (E171) a ovocné aroma (včetně maltodextrinů [škrob], propylenglykolu, arabské klovatiny E414 a identických přírodních příchutí [především banánová, ananasová a broskvová příchut']).

#### **Jak přípravek Tamiflu vypadá a co obsahuje toto balení**

##### Prášek pro perorální suspenzi

Prášek je granulát nebo hrudkovitý granulát bílé až světle žluté barvy.

Tamiflu 6 mg/ml prášek pro perorální suspenzi je dostupný v lahvičce obsahující 13 g prášku ke smíchání s 55 ml vody.

Balení přípravku rovněž obsahuje 1 odměrnou nádobu z plastické hmoty (55 ml), 1 adaptér na lahev z plastické hmoty (k přenesení přípravku do perorálního dávkovače), 1 perorální dávkovač o objemu 3 ml z plastické hmoty a 1 perorální dávkovač o objemu 10 ml z plastické hmoty (k užití správného množství přípravku ústy). Na perorálním dávkovači je označení v mililitrech (ml) pro množství přípravku (viz obrázky v *Instrukce pro uživatele*).

Podrobný návod k přípravě perorální suspenze a jak odměřit a užít přípravek je uveden v *Instrukce pro uživatele*, na druhé straně.

## **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **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**

(ara Renju Unit)

### **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 - 22 608 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: Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 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 5

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

---

## Instrukce pro uživatele

Podávání perorální suspenze přípravku Tamiflu se provádí ve dvou krocích

### Krok 1 Příprava nové lahve léku

Lékárník Vám lék možná připravil, když jste mu předložil(a) lékařský předpis. Pokud ne, můžete si lék připravit jednoduše sám(a). Podívejte se na první část instrukcí. **Toto je třeba udělat pouze jednou**, na začátku Vašeho léčebného cyklu.

### Krok 2 Odměření a podání správné dávky

Suspenzi dostatečně protřepejte a natáhněte doporučenou dávku do dávkovače. Podívejte se na druhou část instrukcí. Toto bude potřeba provést pokaždé, když si budete potřebovat vzít dávku.

### Krok 1: Příprava nové lahve léku

Budete potřebovat:

- Lahev, která obsahuje prášek Tamiflu (součást balení přípravku)
- Uzávěr lahve (součást balení přípravku)
- Plastovou odměrnou nádobu (součást balení přípravku)
- Plastový adaptér na lahev (součást balení přípravku)
- Vodu



- **Poklepejte na lahev, aby se prášek uvolnil**  
Poklepejte několikrát jemně na uzavřenou lahev, aby se prášek uvolnil.
- **Pomocí odměrné nádoby odměřte 55 ml vody**  
Odměrná nádoba, která je součástí balení, má rysku, která ukazuje přesné množství. Naplňte odměrnou nádobu vodou k vyznačené rysce
- **Přilijte vodu, uzavřete a protřepejte**  
Nalijte všechnu vodu z odměrné nádoby do lahve, na prášek.  
Vždy použijte 55 ml vody, bez ohledu na dávku, kterou potřebujete.  
Nasad'te uzávěr zpět na lahev. Lahev důkladně protřepejte po dobu 15 sekund.
- **Nasad'te adaptér**  
Otevřete lahev a zatlačte adaptér na láhev pevně do hrdla lahve.

- **Znovu lahev uzavřete**  
Našroubujte pevně uzávěr na vršek lahve, která je nyní spojena s adaptérem. Tento postup zaručí, že adaptér na lahev je umístěn ve správné poloze.

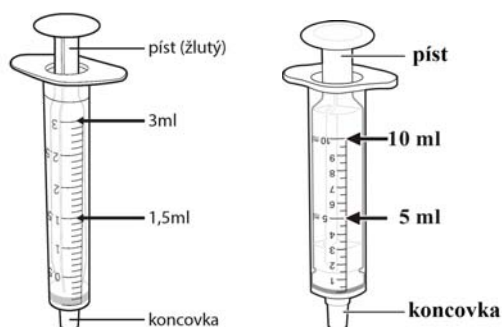
Nyní máte připravenou lahev s přípravkem Tamiflu perorální suspenzí k odměření a podání dávky. Nyní si ji nebudete muset připravovat znovu, dokud nebudete načítnat novou lahev.

## Krok 2: Odměření a podání správné dávky

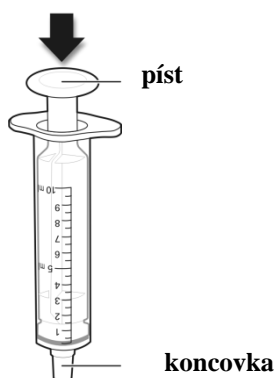
### Budete potřebovat:

- **Lahev s připravenou perorální suspenzí přípravku Tamiflu**
- **V závislosti na požadované dávce budete potřebovat perorální dávkovač o objemu 3 ml (žlutý píst, měřítko po 0,1 ml) nebo perorální dávkovač o objemu 10 ml (bílý píst, měřítko po 0,5 ml) z balení léku.**
- Pro dávky od 1,0 ml do 3,0 ml použijte perorální dávkovač o objemu 3 ml. Pro dávky nad 3,0 ml do 10 ml, použijte 10 ml perorální dávkovač.

K odměření správné dávky použijte vždy pouze perorální dávkovač, který je přibalen k Vašemu léku.



- **Protřepejte lahev:**  
Ponechejte uzávěr na lahvi a důkladně lahev s perorální suspenzí přípravku Tamiflu protřepejte. **Před použitím vždy dobře protřepejte.**
- **Připravte si perorální dávkovač:**  
V závislosti na požadované dávce, použijte perorální dávkovač o objemu 3 ml (žlutý píst) nebo perorální dávkovač o objemu 10 ml (bílý píst), který je součástí balení. **Zatlačte píst úplně dolů směrem ke koncovce dávkovače.**



- **Naplňte dávkovač odpovídající dávkou:**  
Odšroubujte uzávěr z lahve.

Nasadte koncovku dávkovače do adaptéru připevněného k lahvi.  
Poté **obraťte celou sestavu dnem vzhůru** (lahve s adaptérem a dávkovač).



Pomalou táhněte píst dávkovače, abyste nasál(a) lék do dávkovače.  
Zastavte se u rysky označující dávku, kterou potřebujete.  
Obráťte celou sestavu zpět do vzpřímené polohy.  
Vysuňte dávkovač z lahve.

- **Podejte lék do úst**  
Podejte suspenzi rovnou do úst tlakem na píst dávkovače. Ujistěte se, že suspenze je spolknuta.  
Po užití přípravku se můžete něčeho napít a najíst.
- **Zavřete lahev a uklidte ji**  
Nasadte uzávěr zpět na lahev. Lahev uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu až 10 dnů. Viz bod 5 *Jak uchovávat přípravek Tamiflu* na druhé straně.

Okamžitě po podání přípravku rozeberte dávkovač a opláchněte obě jeho části tekoucí vodou.



## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Tamiflu 12 mg/ml prášek pro perorální suspenzi Oseltamivirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat
3. Jak se přípravek Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Tamiflu a k čemu se používá

- Přípravek Tamiflu se používá u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců (včetně donošených novorozenců) k **léčbě chřipky**. Lze jej použít, když máte příznaky chřipky a když je známo, že virus chřipky koluje v populaci.
- Přípravek Tamiflu lze rovněž předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům starším než 1 rok k **prevenci chřipky**, individuálně, například, pokud jste byl(a) v kontaktu s někým, kdo má chřipku.
- Přípravek Tamiflu se může předepsat dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům (včetně donošených novorozenců) jako **preventivní léčba** za výjimečných okolností, například pokud dojde ke globální epidemii chřipky (pandemie chřipky) a pokud očkovací látka proti sezónní chřipce neposkytuje dostatečnou ochranu.

Přípravek Tamiflu obsahuje *oseltamivir*, který patří do skupiny léků, které se nazývají *inhibitory neuraminidázy*. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla. Pomáhají zmírnit příznaky virové infekce, nebo jim předejít.

Chřipka je infekční onemocnění vyvolané virem. Příznaky chřipky často zahrnují náhlou horečku (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a extrémní únavu. Tyto příznaky mohou být také způsobeny jinými infekcemi. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejích každoročních nástupů (*epidemií*), kdy jsou viry chřipky široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou příznaky podobné chřipce obvykle vyvolány jiným druhem onemocnění.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tamiflu užívat

### Neužívejte přípravek Tamiflu

- jestliže jste alergický(á) (*přecitlivělý(á)*) na oseltamivir nebo na kteroukoli další složku přípravku Tamiflu uvedenou v bodě 6.

Pokud se Vás toto týká, **porad'te se se svým lékařem. Neužívejte přípravek Tamiflu.**

### Upozornění a opatření

Dříve, než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že

- jste **alergický(á)** na nějaké jiné léky
- trpíte **onemocněním ledvin**. Pokud ano, možná bude nutná úprava dávky.
- máte **závažné onemocnění**, které může vyžadovat okamžitou hospitalizaci
- Váš **imunitní systém** nepracuje
- máte chronické **onemocnění srdce** nebo **onemocnění dýchacích cest**.

### Během léčby přípravkem Tamiflu sdělte neprodleně lékaři

- pokud zaznamenáte jakékoli změny chování nebo nálady (*neuropsychiatrické příhody*), zejména u dětí a dospívajících. To mohou být příznaky vzácných ale závažných nežádoucích účinků.

### Přípravek Tamiflu není vakcína proti chřipce

Přípravek Tamiflu není vakcína: léčí infekci nebo brání šíření viru chřipky. Vakcína poskytuje protilátky proti viru. Přípravek Tamiflu nemění účinnost vakcíny proti chřipce a proto Vám lékař může předepsat obojí.

### Další léčivé přípravky a přípravek Tamiflu

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Následující léky jsou zvláště důležité:

- chlorpropamid (používaný k léčbě cukrovky)
- metotrexát (používaný k léčbě např. revmatoidní artritidy)
- fenylbutazon (používaný k léčbě bolesti a zánětu)
- probenecid (používaný k léčbě dny)

### Těhotenství a kojení

Musíte lékaře informovat v případě, že jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo se snažíte otěhotnět, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Účinky Tamiflu na kojené děti nejsou známy. Proto musíte lékaře informovat v případě, že kojíte, aby se mohl rozhodnout, zda je Tamiflu pro Vás vhodným lékem.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

### Přípravek Tamiflu obsahuje fruktózu

Předtím, než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že je Váš lékař informován o tom, že trpíte dědičnou nesnášenlivostí fruktózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol, který je formou fruktózy.

Sorbitol může mít mírný projímavý účinek.

### 3. Jak se přípravek Tamiflu užívá

Užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vždy používejte pouze perorální dávkovač, který je součástí balení a který je označen dávkou v miligramech (mg).

Vezměte si přípravek Tamiflu jak nejdříve je to možné, nejlépe během dvou dnů od začátku příznaků chřipky.

#### Doporučené dávky

**K léčbě chřipky** užívejte dvě dávky denně. Obvykle je vhodné užívat jednu dávku ráno a jednu večer. **Je důležité dokončit celý 5denní cyklus**, i když se rychle začnete cítit lépe.

**K prevenci chřipky nebo po kontaktu s infikovanou osobou** užívejte jednu dávku denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je dávku užívat ráno spolu se snídaní.

Ve zvláštních situacích, jako je rozšířená chřipka nebo u pacientů s oslabeným imunitním systémem, se v léčbě pokračuje po dobu až 6 nebo 12 týdnů.

**Doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti pacienta.** Musíte používat množství přípravku Tamiflu, které Vám bylo předepsáno lékařem. Perorální suspenze může být používána osobami, pro které je obtížné užívat tablety. Viz instrukce na druhé straně, jak připravit a podat dávku.

#### Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka po dobu 5 dnů	Prevence chřipky: dávka po dobu 10 dnů
40 kg nebo více	75 mg dvakrát denně	75 mg jednou denně

*75 mg může být připraveno z 30 mg dávky plus 45 mg dávky*

#### Děti ve věku 1 až 12 let

Tělesná hmotnost	Léčba chřipky: dávka po dobu 5 dnů	Prevence chřipky: dávka po dobu 10 dnů
10 až 15 kg	30 mg dvakrát denně	30 mg jednou denně
Více než 15 kg až 23 kg	45 mg dvakrát denně	45 mg jednou denně
Více než 23 kg až 40 kg	60 mg dvakrát denně	60 mg jednou denně
Více než 40 kg	75 mg dvakrát denně	75 mg jednou denně

*75 mg může být připraveno z 30 mg dávky plus 45 mg dávky*

#### Děti mladší než 1 rok

Tato forma není vhodná pro děti mladší než 1 rok.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku Tamiflu, než jste měl(a)

Přestaňte užívat přípravek Tamiflu a vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Ve většině případů předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Pokud byly hlášeny nežádoucí účinky, byly podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným při podávání běžných dávek, jak jsou shrnuty v bodě 4.

Případy předávkování byly častěji hlášeny, pokud byl přípravek Tamiflu podáván dětem, než pokud byl podáván dospělým a dospívajícím. Je třeba věnovat pečlivou pozornost přípravě přípravku Tamiflu v tekuté formě pro děti a podání tobolek přípravku Tamiflu nebo přípravku Tamiflu v tekuté formě dětem.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tamiflu**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tamiflu**

Ukončení podávání přípravku Tamiflu nevede k nežádoucím účinkům. Ale pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, příznaky chřipky se mohou vrátit. Vždy dokončete léčebný cyklus, který Vám předepsal lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mnoho nežádoucích účinků, které jsou uvedeny níže, může být také způsobeno chřipkou.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny od uvedení oseltamiviru na trh:

- Anafylaktické a anafylaktoidní reakce: závažné alergické reakce s otoky obličeje a kůže, svědící vyrážky, nízký krevní tlak a dýchací potíže
- Poruchy jater (fulminantní hepatitida, porucha jaterních funkcí a žloutenka): zežloutnutí kůže a očního bělma, změna barvy stolice, změny chování
- Angioneurotický edém: náhlý vznik závažných otoků kůže především v oblasti hlavy a krku, okolo očí a jazyka, doprovázený dýchacími potížemi
- Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza: komplikovaná, možno život ohrožující alergická reakce, závažný zánět vnější kůže a možno i sliznic, na počátku s horečkou, bolestí v krku a únavou, vyrážky vedoucí k tvorbě puchýřů, odlupování kůže, odlučování větších ploch kůže, možné dýchací potíže a nízký krevní tlak
- Gastrointestinální krvácení: prodloužené krvácení z tlustého střeva nebo vykašlávání krve
- Neuropsychiatrické poruchy, které jsou popsány níže.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Nejčastěji (velmi časté a časté) hlášenými nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou pocity nevolnosti nebo nevolnost (pocit na zvracení, zvracení), bolest žaludku, podráždění žaludku, bolest hlavy a bolest. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují po podání první dávky přípravku a obvykle vymizí, i když léčba pokračuje. Četnost těchto nežádoucích účinků se snižuje, pokud je léčivý přípravek užíván s jídlem.

### **Vzácné, ale závažné nežádoucí účinky: vyhledejte ihned lékařskou pomoc**

*(Ty mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny vzácné nežádoucí účinky, které zahrnují

- Křeče a delirium včetně změněné míry vědomí
- Zmatenost, abnormální chování
- Bludy, halucinace, agitovanost, úzkost, noční můry

Tyto nežádoucí účinky jsou v první řadě hlášeny u dětí a dospívajících a často začínaly náhle a rychle odezněly. V několika málo případech vedly k sebepoškození, v některých případech se smrtelným koncem. Takové neuropsychiatrické účinky byly také hlášeny u pacientů s chřipkou, kteří neužívali přípravek Tamiflu.

- Pacienti, zejména děti a dospívající, mají být pečlivě sledováni s ohledem na změny chování popsané výše.

**Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, zvláště u mladých osob, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.**

## **Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší**

### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)*

- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení.

### **Časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 10 osob)*

- Bronchitida (zánět průdušek)
- Opar
- Kašel
- Závratě
- Horečka
- Bolest
- Bolest končetiny
- Příznaky rýmy
- Poruchy spánku
- Bolest v krku
- Bolest žaludku
- Únava
- Plnost horní poloviny břicha
- Infekce horních dýchacích cest (zánět nosu, krku a vedlejších nosních dutin)
- Podrážděný žaludek
- Zvracení.

### **Méně časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*

- Alergické reakce
- Změna stavu vědomí
- Křeče
- Poruchy srdečního rytmu
- Lehké až těžké poruchy jaterních funkcí
- Kožní reakce (zánět kůže, červená a svědicí vyrážka, šupinatění kůže).

### **Vzácné nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

- Trombocytopenie (snížený počet krevních destiček)
- Poruchy vidění.

## **Děti ve věku 1 až 12 let**

### **Velmi časté nežádoucí účinky**

*(mohou postihnout více než 1 z 10 osob)*

- Kašel
- Ucpaný nos
- Zvracení.

### **Časté nežádoucí účinky**

(mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Zánět spojivek (červené oči a sekrece nebo bolest oka)
- Zánět ucha a jiná onemocnění ucha
- Bolest hlavy
- Pocit na zvracení
- Příznaky rýmy
- Bolest žaludku
- Plnost horní poloviny břicha
- Podrážděný žaludek.

### **Méně časté nežádoucí účinky**

(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Kožní zánět
- Onemocnění bubínku.

### **Děti mladší než 1 rok**

Hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 0 do 12 měsíců jsou většinou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (ve věku 1 roku nebo starší). Navíc byly hlášeny průjem a opruzeniny.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nicméně,

- **jestliže jste Vy nebo Vaše dítě opakovaně nemocní, nebo**
  - **jestliže se příznaky chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka,**
- sdělte to co nejdříve svému lékaři.**

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na lahvi za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po rekonstituci uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu 10 dnů nebo v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 17 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Tamiflu obsahuje

- Léčivou látkou je oseltamivir (obsah oseltamiviru po rozpuštění je 12 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou: sorbitol (E420), dihydrogencitrát sodný (E331[a]), xanthanová klovatina (E415), natrium-benzoát (E211), sodná sůl sacharinu (E954), oxid titaničitý (E171) a ovocné aroma (včetně maltodextrinů [škrob], propylenglykolu, arabské klovatiny E414 a identických přírodních příchutí [především banánová, ananasová a broskvová příchut']).

### Jak přípravek Tamiflu vypadá a co obsahuje toto balení

#### Prášek pro perorální suspenzi

Prášek je granulát nebo hrudkovitý granulát bílé až světle žluté barvy.

Tamiflu 12 mg/ml prášek pro perorální suspenzi je dostupný v lahvičce obsahující 30 g prášku ke smíchání s 52 ml vody.

Balení přípravku rovněž obsahuje 1 odměrnou nádobu z plastické hmoty (52 ml), 1 adaptér na lahev z plastické hmoty (k přenesení přípravku do perorálního dávkovače) a 1 perorální dávkovač z plastické hmoty (k užití správného množství přípravku ústy). Na perorálním dávkovači jsou značky pro množství 30 mg, 45 mg a 60 mg přípravku (viz obrázky v *Instrukce pro uživatele*).

Podrobný návod k přípravě perorální suspenze a jak odměřit a užít přípravek je uveden v *Instrukce pro uživatele*, na druhé straně.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Velká Británie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Malta**

(ara Renju Unit)

**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 - 22 608 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 5

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>



---

## Instrukce pro uživatele

Podávání perorální suspenze přípravku Tamiflu se provádí ve dvou krocích

### Krok 1 Příprava nové lahve léku

Lékárník Vám lék možná připravil, když jste mu předložil(a) lékařský předpis. Pokud ne, můžete si lék připravit jednoduše sám(a). Podívejte se na první část instrukcí. **Toto je třeba udělat pouze jednou**, na začátku Vašeho léčebného cyklu.

### Krok 2 Odměření a podání správné dávky

Suspenzi dostatečně protřepejte a natáhněte doporučenou dávku do dávkovače. Podívejte se na druhou část instrukcí. Toto bude potřeba provést pokaždé, když si budete potřebovat vzít dávku.

### Krok 1: Příprava nové lahve léku

Budete potřebovat:

- Lahev, která obsahuje prášek Tamiflu (součást balení přípravku)
- Uzávěr lahve (součást balení přípravku)
- Plastovou odměrnou nádobu (součást balení přípravku)
- Plastový adaptér na lahev (součást balení přípravku)
- Vodu



- **Poklepejte na lahev, aby se prášek uvolnil**  
Poklepejte několikrát jemně na uzavřenou lahev, aby se prášek uvolnil.
- **Pomocí odměrné nádoby odměřte 52 ml vody:**  
Odměrná nádoba, která je součástí balení, má rysku, která ukazuje přesné množství. Naplňte odměrnou nádobu vodou k vyznačené rysce.
- **Přilijte vodu, uzavřete a protřepejte**  
Nalijte všechnu vodu z odměrné nádoby do lahve, na prášek.  
Vždy použijte 52 ml vody, bez ohledu na dávku, kterou potřebujete.  
Nasadte uzávěr zpět na lahev. Lahev důkladně protřepejte po dobu 15 sekund.
- **Nasadte adaptér**  
Otevřete lahev a zatlačte adaptér na láhev pevně do hrdla lahve.
- **Znovu lahev uzavřete**  
Našroubujte pevně uzávěr na vršek lahve, která je nyní spojena s adaptérem. Tento postup zaručí, že adaptér na lahev je umístěn ve správné poloze.

Nyní máte připravenou lahev s přípravkem Tamiflu perorální suspenzí k odměření a podání dávky. Nyní si ji nebudete muset připravovat znovu, dokud nebudete načínat novou lahev.

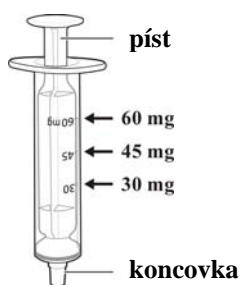
## Krok 2: Odměření a podání správné dávky

### Budete potřebovat:

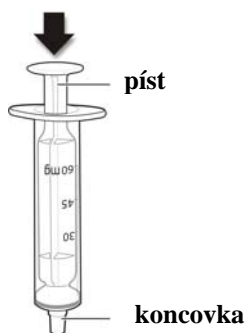
- Lahev s připravenou perorální suspenzí přípravku Tamiflu
- Perorální dávkovač z balení léku

K odměření správné dávky používejte vždy pouze perorální dávkovač, který je přibalení k Vašemu léku.

Na dávkovači jsou vyznačeny tři různé dávky: 30 mg, 45 mg a 60 mg.



- **Protřepejte lahev:**  
Ponechejte uzávěr na lahvi a důkladně lahev s perorální suspenzí přípravku Tamiflu protřepejte. **Před použitím vždy dobře protřepejte.**
- **Připravte si perorální dávkovač:**  
Použijte perorální dávkovač, který je součástí balení. **Zatlačte píst úplně dolů směrem ke koncovce dávkovače.**



- **Naplňte dávkovač odpovídající dávkou:**  
Odšroubujte uzávěr z lahve.  
Nasad'te koncovku dávkovače do adaptéru připevněného k lahvi.  
Poté **obrat'te celou sestavu dnem vzhůru** (lahve s adaptérem a dávkovač).



Pomalu táhněte píst dávkovače, abyste nasál(a) lék do dávkovače.  
Zastavte u rysky označující dávku, kterou potřebujete.  
Obraťte celou sestavu zpět do vzpřímené polohy.  
Vysuňte dávkovač z lahve.

- **Podejte lék do úst**

Podejte suspenzi rovnou do úst tlakem na píst dávkovače. Ujistěte se, že suspenze je spolknuta.  
Po užití přípravku se můžete něčeho napít a najíst.

- **Zavřete lahev a uklid'te ji**

Nasad'te uzávěr zpět na lahev. Lahev uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu až 10 dnů. Viz bod 5 *Jak uchovávat přípravek Tamiflu* na druhé straně.

Okamžitě po podání přípravku rozeberte dávkovač a opláchněte obě jeho části tekoucí vodou.