

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 30 mg oseltamivirum. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá 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

U pacientů ve věku jednoho roku a starších, 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. Tato indikace je podpořena výsledky klinických studií u přirozeně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A (viz bod 5.1).

Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro léčbu dětí mladších 12 měsíců (viz bod 5.2).

Prevence chřipky

- Postexpoziční prevence u jedinců ve věku jednoho 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 12 měsíců (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 protivirových přípravků pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů a dopadu nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů.

Na základě omezených farmakokinetických a bezpečnostních údajů může být přípravek Tamiflu v době propuknutí chřipkové pandemie užíván k léčbě dětí mladších 12 měsíců. Ošetřující lékař by měl vzít v úvahu patogenitu cirkulujícího kmene a zdravotní stav pacienta, aby byl zaručen potenciální prospěch léčby pro dítě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tamiflu 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.

Dospělí, mladiství nebo děti (> 40 kg), kteří nejsou schopni polykat tobolky, mohou užít odpovídající dávky Tamiflu suspenze.

Léčba chřipky

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

- Pro mladistvé (13 až 17 let) a dospělé: Doporučená perorální dávka je 75 mg oseltamiviru dvakrát denně po dobu 5 dnů.
- Pro děti starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let: K dispozici jsou Tamiflu 30 mg a 45 mg tobolky a perorální suspenze.

Pro děti ve věku 1 roku a starší je doporučena následující úprava dávkovacího režimu dle hmotnosti:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka na 5 dní
≤ 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

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

- Pro děti mladší než 12 měsíců: Doporučená léčebná dávka pro děti mladší než 12 měsíců je mezi 2 mg/kg dvakrát denně až 3 mg/kg dvakrát denně v průběhu propuknutí chřipkové pandemie. Tato je založena na omezených farmakokinetických údajích, naznačujících, že tyto dávky zabezpečují u většiny pacientů podobnou plazmatickou expozici léku, která se potvrdila jako klinicky účinná u starších dětí a dospělých (viz bod 5.2). Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro léčbu dětí do 1 roku věku:

Věk	Doporučená dávka na 5 dnů
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg dvakrát denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg dvakrát denně
0 až 1 měsíc*	2 mg/kg dvakrát denně

*Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než jeden měsíc.

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Prevence chřipky

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce

- Pro mladistvé (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 by měla být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.

- Pro děti starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let: K dispozici je Tamiflu 30 mg a 45 mg tobolky a perorální suspenze.

Doporučená preventivní dávka přípravku Tamiflu po kontaktu s infekcí:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka na 10 dní
≤ 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

U dětí, 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 přípravku Tamiflu suspenze.

➤ **Pro děti mladší 12 měsíců:** Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí starších než 1 rok a dospělých, které naznačují, že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro profylaxi dětí mladších než 1 rok:

Věk	Doporučená dávka na 10 dnů
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg jednou denně
0 až 1 měsíc*	2 mg/kg jednou denně

*Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než jeden měsíc.

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch profylaxe a potenciální riziko pro dítě.

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.

Příprava v případě nouze

Pokud přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi není k dispozici

Pokud nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tablety, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu připravenou lékárníkem nebo připravenou doma rodičem nebo ošetřovatelem.

Lékařský postup přípravy

➤ Dospělí a děti starší než 1 rok, kteří nejsou schopni polykat celé tablety

Tento postup popisuje přípravu roztoku o koncentraci 15 mg/ml, který poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékařník může připravit suspenzi (15 mg/ml) z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku.

Za prvé, vypočítejte 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:

Objem složené suspenze (15 mg/ml) připravené podle tělesné hmotnosti pacienta

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml)
10 až 15 kg	30 ml
> 15 až 23 kg	40 ml
> 23 až 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše: 30 ml, 40 ml, 50 ml nebo 60 ml) složené suspenze (15 mg/ml), jak ukazuje tabulka níže:

Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu složené suspenze (15 mg/ml)

Celkový objem složené suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	29 ml
40 ml	8 tobolek (600 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	20 tobolek (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 tobolek (750 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	25 tobolek (750 mg)	48 ml
60 ml	12 tobolek (900 mg)	20 tobolek (900 mg)	30 tobolek (900 mg)	57 ml

*K dosažení této cílové koncentrace není možné použít celý počet tobolek; proto, prosím, použijte tobolku o síle 30 mg nebo 75 mg.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze (15 mg/ml) z tobolek Tamiflu:

1. Opatrně oddělte tělo a víčko tobolky a vysypte obsah odpovídajícího počtu tobolek Tamiflu do čistého hmoždíře.
2. Rozdrťte granule na jemný prášek.
3. Přidejte jednu třetinu (1/3) určeného množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku) a rozetřete prášek, až vznikne homogenní suspenze.
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Přidejte další jednu třetinu (1/3) činidla do hmoždíře, paličkou vytřete vnitřek hmoždíře a přilijte činidlo do lahvičky.
6. Zopakujte vypláchnutí (krok 5) se zbývajícím množstvím činidla.
7. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
8. Důkladně protřepejte, aby se rozpustila veškerá účinná látka a aby byla zaručena homogenní distribuce rozpuštěného léku ve vzniklé suspenzi.
(poznámka: Mohou být viditelné nerozpuštěné částičky, které jsou tvořeny některou z inertních pomocných látek přípravku Tamiflu tobolky, které se nerozpouští. Nicméně léčivá látka, oseltamivir-fosfát, se ve specifickém činidlu snadno rozpouští a vytváří kompaktní suspenzi.)
9. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.
10. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývajcí 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.
11. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami skladování (viz níže).

Uchovávání suspenze připravené v lékárně (15 mg/ml)

Podmínky pro uchovávání při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchovávána při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchovávání v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchovávána při teplotě 2 °C - 8 °C.

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

Přehledná tabulka dávkování suspenze připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti ve věku jednoho roku nebo starší

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (mg)	Objem jednotlivé dávky 15 mg/ml	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Dávka k profylaxi (po dobu 10 dnů)
10 kg až 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml dvakrát denně	2 ml jednou denně
> 15 až 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml dvakrát denně	3 ml jednou denně
> 23 až 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml dvakrát denně	4 ml jednou denně
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml dvakrát denně	5 ml jednou denně

Poznámka: Při tomto postupu přípravy vzniká suspenze 15 mg/ml, která se odlišuje od komerčně dostupného Tamiflu prášku pro přípravu perorální suspenze.

Odeberte suspenzi do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (2 ml, 3 ml, 4 ml nebo 5 ml) 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 roztoku o koncentraci 10 mg/ml, který poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi (10 mg/ml) z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,1 % 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:

Objem složené suspenze (10 mg/ml) připravený podle tělesné hmotnosti pacienta

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml)
Do 6 kg	30 ml
7 až 12 kg	45 ml

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše: 30 ml, 45 ml) složené suspenze (10 mg/ml), jak ukazuje tabulka níže:

Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu složené suspenze (10 mg/ml)

Celkový objem složené suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 tobolky (300 mg)	Prosím, použijte tobolku jiné síly*	10 tobolek (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	44 ml

* K dosažení této cílové koncentrace není možné použít celý počet tobolek; proto, prosím, použijte tobolky o síle 30 mg nebo 75 mg.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze (10 mg/ml) z tobolek Tamiflu:

1. Opatrně oddělte tělo a víčko tobolky a vysypte obsah odpovídajícího počtu tobolek Tamiflu do čistého hmoždíře.
2. Rozdrťte granule na jemný prášek.
3. Přidejte jednu třetinu (1/3) určeného množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natriumbenzoátu jako konzervačního prostředku) a rozetřete prášek, až vznikne homogenní suspenze.
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Přidejte další jednu třetinu (1/3) činidla do hmoždíře, paličkou vytřete vnitřek hmoždíře a přilijte činidlo do lahvičky.
6. Zopakujte vypláchnutí (krok 5) se zbývajícím množstvím činidla.
7. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
8. Důkladně protřepejte, aby se rozpustila veškerá účinná látka a aby byla zaručena homogenní distribuce rozpuštěného léku ve vzniklé suspenzi.
(poznámka: Mohou být viditelné nerozpuštěné částičky, které jsou tvořeny některou z inertních pomocných látek přípravku Tamiflu tobolky, které se nerozpouští. Nicméně léčivá látka, oseltamivir-fosfát, se ve specifickém činidlu snadno rozpouští a vytváří kompaktní suspenzi).
9. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.
10. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývajcí 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.
11. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami skladování (viz níže).

Uchovávání suspenze připravené v lékárně (10 mg/ml)

Podmínky pro uchovávání při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchovávána při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchovávání v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchovávána při teplotě 2 °C - 8 °C.

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

Přehledná tabulka dávkování suspenze (10 mg/ml) připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro kojence mladší než jeden měsíc

Tělesná hmotnost (zaokrouhlená na nejbližší 0,5 kg)	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)
3 kg	0,60 ml dvakrát denně	0,60 ml jednou denně
3,5 kg	0,70 ml dvakrát denně	0,70 ml jednou denně
4 kg	0,80 ml dvakrát denně	0,80 ml jednou denně
4,5 kg	0,90 ml dvakrát denně	0,90 ml jednou denně

Přehledná tabulka dávkování suspenze (10 mg/ml) připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro kojence ve věku jednoho až dvanáct měsíců

Tělesná hmotnost (zaokrouhlená na nejbližší 0,5 kg)	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)
4 kg	1,00 ml dvakrát denně	1,00 ml jednou denně
4,5 kg	1,10 ml dvakrát denně	1,10 ml jednou denně
5 kg	1,30 ml dvakrát denně	1,30 ml jednou denně
5,5 kg	1,40 ml dvakrát denně	1,40 ml jednou denně
6 kg	1,50 ml dvakrát denně	1,50 ml jednou denně
7 kg	2,10 ml dvakrát denně	2,10 ml jednou denně
8 kg	2,40 ml dvakrát denně	2,40 ml jednou denně
9 kg	2,70 ml dvakrát denně	2,70 ml jednou denně
≥ 10 kg	3,00 ml dvakrát denně	3,00 ml jednou denně

Poznámka: Při tomto postupu přípravy vzniká suspenze 10 mg/ml, která se odlišuje od komerčně dostupného Tamiflu prášku pro přípravu perorální suspenze

Odeberte suspenzi do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky 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 nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tablety, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu (viz bod 3 v Příbalové informaci pro pacienta) prostřednictvím otevření tablety a vysypání obsahu tablety do odpovídajícího, malého množství (maximálně jedna čajová lžička) slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti. Směs by měla být promíchána a veškerý obsah podaný pacientovi. Směs musí být spolknuta okamžitě po jejím přípravě.

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 pacientů se závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro léčbu
> 30 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 10 až ≤ 30 (ml/min)	75 mg jednou denně nebo 30 mg suspenze 2x denně, nebo 30 mg tablety 2x denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat
dialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se podávat

Prevence chřipky: U dospělých pacientů se závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro prevenci
> 30 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 10 až ≤ 30 (ml/min)	75 mg každý druhý den nebo 30 mg suspenze jednou denně, nebo 30 mg tobolky jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat
dialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se podávat

Starší pacienti

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

Děti

Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Osetamivir 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.

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

Bezpečnost a účinnost osetamiviru v léčbě i prevenci chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyly stanoveny.

Účinnost osetamiviru 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).

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 by měl být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci.

Závažné poškození ledvin

U dospělých pacientů se závažnou renální insuficiencí je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické vlastnosti osetamiviru, 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.

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 osetamiviru.

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

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, methotrexát, fenylbutazon).

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce oseltamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem nebo s antacidy (hydroxidy hořčiku a hliníku a uhličitany vápníku).

4.6 Těhotenství a kojení

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.

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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 2107 dospělých a 1032 pediatrických pacientů s léčenou chřipkou a na údajích od 2914 dospělých a 99 pediatrických pacientů dostávajících přípravek Tamiflu k profylaxi chřipky v klinických studiích.

U dospělých byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky zvracení a nauzea a ve studiích prevence pak nauzea a bolest hlavy. 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.

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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou zařazené do odpovídajících kategorií v tabulkách podle dat shromážděných z klinických studií. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uváděné podle klesající závažnosti.

Léčba a prevence chřipky u dospělých a mladistvých:

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 1\%$ ve skupině s oseltamivirem) ve studiích zkoumajících přípravek Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů <i>Kategorie četnosti</i> Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Prevence	
	Oseltamivir 75 mg 2x denně (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1x denně (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infekce a infestace <i>Časté:</i> Bronchitida Akutní bronchitida Infekce horních cest dýchacích	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Psychiatrické poruchy <i>Méně časté:</i> Halucinace ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Poruchy nervového systému <i>Velmi časté:</i> Bolest hlavy <i>Časté:</i> Nespavost <i>Méně časté:</i> Křeče ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Poruchy ucha a labyrintu <i>Časté:</i> Závratě	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté:</i> Kašel Rinorea	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté:</i> Nauzea ^{b,c} <i>Časté:</i> Zvracení ^c Bolest břicha Průjem Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
Poruchy kůže a podkožní tkáně <i>Méně časté:</i> Dermatitida ^a Vyrážka ^a Kopřivka ^a Ekzém ^a	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
Celkové poruchy <i>Časté:</i> Závrať Únava Bolest	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

^a Nežádoucí účinky zjištěné během postmarketingového sledování. Byly též hlášeny ve shromážděných klinických studiích s incidencí udanou ve výše uvedené tabulce.

^b Jedinci, kteří měli izolovanou nauzeu; vyloučení jedinci, kteří měli nauzeu společně se zvracením.

^c Rozdíl mezi skupinou užívající placebo a oseltamivir byl statisticky významný.

Léčba a prevence chřipky u dětí:

Níže uvedená tabulka udává nejčastější nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 1\%$ ve skupině s oseltamivirem v léčebných studiích a $\geq 10\%$ ve skupině s oseltamivirem v profylaktických studiích) u dětí

Třídy orgánových systémů <i>Kategorie četnosti</i> Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Léčba	Prevence ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg 2x denně (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 99)
Infekce a infestace				
<i>Časté:</i>				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitída	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitída	2 %	2 %	2 %	0 %
Mesotitída	9 %	11 %	1 %	2 %
Poruchy krve a lymfatického systému				
<i>Časté:</i>				
Lymphadenopatie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
<i>Časté:</i>				
Astma (včetně zhoršení)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxe	3 %	3 %	1 %	1 %
Gastrointestinální poruchy				
<i>Velmi časté:</i>				
Zvracení	15 %	9 %	20 %	10 %
Průjem	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Časté:</i>				
Nauzea	3 %	4 %	6 %	4 %
Bolest břicha	5 %	4 %	2 %	1 %
Poruchy oka				
<i>Časté:</i>				
Konjunktivitída	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Poruchy ucha a labyrintu				
<i>Časté:</i>				
Porucha sluchu ^c	2 %	1 %	0 %	0 %
Porucha bubínku	1 %	1 %	0 %	0 %
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
<i>Časté:</i>				
Dermatitída	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Preventivní studie neobsahovala placebovou větev, tj. jedná se o nekontrolovanou studii.

^b Dávkování podle tělesné hmotnosti (viz. bod 4.2).

^c Pacienti udávající bolesti ucha.

Obecně byl profil nežádoucích účinků u dětí s již existujícím astma bronchiale kvalitativně podobný jako u jinak zdravých dětí.

Další údaje postmarketingového sledování o vybraných závažných nežádoucích účincích:

Poruchy imunitního systému

Četnost není známa: hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce.

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Četnost není známa: chřipka může být spojena s různými druhy neurologických příznaků a symptomů týkajících se chování, které mohou zahrnovat nežádoucí účinky jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech mající za následek fatální konec. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při rozvoji encefalitidy nebo encefalopatie, ale též bez zjevného závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří užívali Tamiflu, existují postmarketingové záznamy o křečích a deliriu (včetně příznaků jako jsou změněná hladina vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitace, úzkost, noční můry), velmi vzácně vedoucích k náhodným zraněním nebo fatálním koncům. Tyto nežádoucí účinky byly v první řadě zaznamenány u pediatrických a adolescentních pacientů a často měly náhlý začátek a rychlý rozvoj. Podíl Tamiflu na těchto nežádoucích účincích není znám. Podobné neuropsychiatrické nežádoucí účinky byly také zaznamenány u pacientů s chřipkou, kteří neužívali Tamiflu.

Poruchy oka

Četnost není známa: poruchy zraku.

Srdeční poruchy

Četnost není známa: srdeční arytmie.

Gastrointestinální poruchy

Četnost není známa: gastrointestinální krvácení a hemoragická kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Četnost není známa: poruchy hepatobiliárního systému, včetně hepatitidy a zvýšení jaterních enzymů u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnovaly i fatální fulminantní hepatitidu/jaterní selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Četnost není známa: závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnson syndromu, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme a angioneurotický edém.

Další informace pro speciální populační skupiny:

Děti mladší než jeden rok

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

Zde nebyly žádné klinicky významné rozdíly bezpečnosti u starších pacientů, kteří dostávali oseltamivir nebo placebo ve srovnání s dospělou populací ve věku do 65 let.

Pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo s chronickým respiračním onemocněním

Profil nežádoucích příhod u dospívajících a pacientů s chronickým onemocněním srdce a/nebo chronickým respiračním onemocněním byl kvalitativně podobný profilu u zdravých mladých dospělých.

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním. Předpokládaným projevem akutního předávkování by měla být nauzea, v některých případech doprovázená zvracením, a závratě. Pacienti by měli přerušit léčbu v případě předávkování. Není známo žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum 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.

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

Hodnoty IC₅₀ 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 IC₅₀ u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

Snížená citlivost virové neuraminidázy

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po podávání přípravku při prevenci v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní).

Riziko vzniku virů chřipky se sníženou vnímavostí 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 adolescenti	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 .

Rychlost vzniku rezistence může být vyšší ve věkových skupinách s nejmladšími pacienty a u pacientů s imunosupresí. 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 (včetně těch, které byly zjištěny ve variantách H5N1).

U nemocných, kteří dle uváděných informací nebyli vystaveni oseltamiviru, byly detekovány přirozeně se vyskytující mutace viru chřipky A/H1N1 spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru. Míra snížení citlivosti k oseltamiviru a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně a geograficky.

Léčba chřipkové infekce

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 mladiství 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 mladistvých 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 (≥ 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 FEV₁ zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ($p = 0,0148$) ve skupině na placebo.

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 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 kontaktu 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 domácnosti 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 6/250 (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).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 %).

Metabolismus

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibitorem nejvýznamnějších izoform 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.

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).

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 mladých pacientů 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 snášenlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů s výrazným zhoršením (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) renálních funkcí (viz bod 4.2).

Děti

Děti ve věku 1 roku a starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí 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 starších 12 let je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

Děti mladší 12 měsíců: Omezené farmakokinetické a bezpečnostní údaje jsou k dispozici pro děti mladší než 2 roky. Byly provedeny farmakokinetické modely za použití těchto dat spolu s údaji z klinických studií u dospělých a dětí starších než 1 rok. Výsledky ukazují, že dávkování 3 mg/kg 2x denně u dětí ve věku 3 až 12 měsíců a 2,5 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku mezi 1 až 3 měsíci zabezpečuje podobnou expozici léku, jaká se potvrdila jako klinicky účinná u dospělých a dětí ve věku > 1 rok (viz body 4.1 a 4.2). V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu u dětí mladších než 1 měsíc.

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 expozicemi 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 velmi vysoké jednotlivé perorální dávky oseltamivir-fosfátu nemají na dospělé potkany žádné účinky, stejné dávky u mladých 7-denních mláďat potkanů způsobují toxicitu, včetně úhynutí. 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 tobolky:

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchování suspenze připravené v lékárně:

Podmínky pro uchování při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchována při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchování v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchována při teplotě 2 °C - 8 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedna krabička obsahuje 10 tobolek v trikompozitním blistru (PVC/PE/PVDC, zatavené hliníkovou fólií).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý 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/1/02/222/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2002

Datum prodloužení registrace: 20. června 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agnetury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamiflu 45 mg tvrdé tobolky.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá 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

U pacientů ve věku jednoho roku a starších, 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. Tato indikace je podpořena výsledky klinických studií u přirozeně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A (viz bod 5.1).

Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro léčbu dětí mladších 12 měsíců (viz bod 5.2).

Prevence chřipky

- Postexpoziční prevence u jedinců ve věku jednoho 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 12 měsíců (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 protivirových přípravků pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů a dopadu nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů.

Na základě omezených farmakokinetických a bezpečnostních údajů může být přípravek Tamiflu v době propuknutí chřipkové pandemie užíván k léčbě dětí mladších 12 měsíců. Ošetřující lékař by měl vzít v úvahu patogenitu cirkulujícího kmene a zdravotní stav pacienta, aby byl zaručen potenciální prospěch léčby pro dítě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tamiflu 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.

Dospělí, mladiství nebo děti (> 40 kg), kteří nejsou schopni polykat tobolky, mohou užít odpovídající dávky Tamiflu suspenze.

Léčba chřipky

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

- Pro mladistvé (13 až 17 let) a dospělé: Doporučená perorální dávka je 75 mg oseltamiviru dvakrát denně po dobu 5 dnů.
- Pro děti starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let: K dispozici jsou Tamiflu 30 mg a 45 mg tobolky a perorální suspenze.

Pro děti ve věku 1 roku a starší je doporučena následující úprava dávkovacího režimu dle hmotnosti:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka na 5 dní
≤ 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

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

- Pro děti mladší než 12 měsíců: Doporučená léčebná dávka pro děti mladší než 12 měsíců je mezi 2 mg/kg dvakrát denně až 3 mg/kg dvakrát denně v průběhu propuknutí chřipkové pandemie. Tato je založena na omezených farmakokinetických údajích, naznačujících, že tyto dávky zabezpečují u většiny pacientů podobnou plazmatickou expozici léku, která se potvrdila jako klinicky účinná u starších dětí a dospělých (viz bod 5.2). Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro léčbu dětí do 1 roku věku:

Věk	Doporučená dávka na 5 dnů
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg dvakrát denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg dvakrát denně
0 až 1 měsíc*	2 mg/kg dvakrát denně

*Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než jeden měsíc.

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Prevence chřipky

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce

- Pro mladistvé (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 by měla být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.
- Pro děti starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let: K dispozici je Tamiflu 30 mg a 45 mg tobolky a perorální suspenze.

Doporučená preventivní dávka přípravku Tamiflu po kontaktu s infekcí

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka na 10 dní
≤ 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

U dětí, 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 přípravku Tamiflu suspenze.

➤ Pro děti mladší 12 měsíců: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí starších než 1 rok a dospělých, které naznačují že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro profylaxi dětí mladších než 1 rok:

Věk	Doporučená dávka na 10 dnů
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg jednou denně
0 až 1 měsíc*	2 mg/kg jednou denně

*Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než jeden měsíc.

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch profylaxe a potenciální riziko pro dítě.

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.

Příprava v případě nouze

Pokud přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi není k dispozici

Pokud nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tablety, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu připravenou lékárníkem nebo připravenou doma rodičem nebo ošetřovatelem.

Lékařský postup přípravy

➤ Dospělí a děti starší než 1 rok, kteří nejsou schopni polykat celé tablety

Tento postup popisuje přípravu roztoku o koncentraci 15 mg/ml, který poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékařník může připravit suspenzi (15 mg/ml) z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,1 % 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:

Objem složené suspenze (15 mg/ml) připravené podle tělesné hmotnosti pacienta

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml)
10 až 15 kg	30 ml
> 15 až 23 kg	40 ml
> 23 až 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše: 30 ml, 40 ml, 50 ml nebo 60 ml) složené suspenze (15 mg/ml), jak ukazuje tabulka níže:

Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu složené suspenze (15 mg/ml)

Celkový objem složené suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	29 ml
40 ml	8 tobolek (600 mg)	Prosím, použijte tobolek jiné síly*	20 tobolek (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 tobolek (750 mg)	Prosím, použijte tobolek jiné síly*	25 tobolek (750 mg)	48 ml
60 ml	12 tobolek (900 mg)	20 tobolek (900 mg)	30 tobolek (900 mg)	57 ml

* K dosažení této cílové koncentrace není možné použít celý počet tobolek; proto, prosím, použijte tobolek o síle 30 mg nebo 75 mg.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze (15 mg/ml) z tobolek Tamiflu:

1. Opatrně oddělte tělo a víčko tobolek a vysypte obsah odpovídajícího počtu tobolek Tamiflu do čistého hmoždíře.
2. Rozdrťte granule na jemný prášek.
3. Přidejte jednu třetinu (1/3) určeného množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku) a rozetřete prášek, až vznikne homogenní suspenze.
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Přidejte další jednu třetinu (1/3) činidla do hmoždíře, paličkou vytřete vnitřek hmoždíře a přilijte činidlo do lahvičky.
6. Zopakujte vypláchnutí (krok 5) se zbývajícím množstvím činidla.
7. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
8. Důkladně protřepejte, aby se rozpustila veškerá účinná látka a aby byla zaručena homogenní distribuce rozpuštěného léku ve vzniklé suspenzi.
(poznámka: Mohou být viditelné nerozpuštěné částičky, které jsou tvořeny některou z inertních pomocných látek přípravku Tamiflu tobolek, které se nerozpouští. Nicméně léčivá látka, oseltamivir-fosfát, se ve specifickém činidlu snadno rozpouští a vytváří kompaktní suspenzi.)
9. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepejte“.
10. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývajcí 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.
11. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami skladování (viz níže).

Uchovávání suspenze připravené v lékárně (15 mg/ml)

Podmínky pro uchovávání při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchovávána při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchovávání v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchovávána při teplotě 2 °C - 8 °C.

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

Přehledná tabulka dávkování suspenze připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti ve věku jednoho roku nebo starší

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (mg)	Objem jednotlivé dávky 15 mg/ml	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Dávka k profylaxi (po dobu 10 dnů)
10 kg až 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml dvakrát denně	2 ml jednou denně
> 15 až 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml dvakrát denně	3 ml jednou denně
> 23 až 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml dvakrát denně	4 ml jednou denně
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml dvakrát denně	5 ml jednou denně

Poznámka: Při tomto postupu přípravy vzniká suspenze 15 mg/ml, která se odlišuje od komerčně dostupného Tamiflu prášku pro přípravu perorální suspenze.

Odeberte suspenzi do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (2 ml, 3 ml, 4 ml nebo 5 ml) 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 roztoku o koncentraci 10 mg/ml, který poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi (10 mg/ml) z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,1 % 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:

Objem složené suspenze (10 mg/ml) připravený podle tělesné hmotnosti pacienta

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml)
Do 6 kg	30 ml
7 až 12 kg	45 ml

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše: 30 ml, 45 ml) složené suspenze (10 mg/ml), jak ukazuje tabulka níže:

Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu složené suspenze (10 mg/ml)

Celkový objem složené suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 tobočky (300 mg)	Prosím, použijte tobočku jiné síly*	10 tobolek (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	44 ml

* K dosažení této cílové koncentrace není možné použít celý počet tobolek; proto, prosím, použijte tobočky o síle 30 mg nebo 75 mg.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze (10 mg/ml) z tobolek Tamiflu:

1. Opatrně oddělte tělo a víčko tobočky a vysypte obsah odpovídajícího počtu tobolek Tamiflu do čistého hmoždíře.
2. Rozdrťte granule na jemný prášek.
3. Přidejte jednu třetinu (1/3) určeného množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natriumbenzoátu jako konzervačního prostředku) a rozetřete prášek, až vznikne homogenní suspenze.
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Přidejte další jednu třetinu (1/3) činidla do hmoždíře, paličkou vyčistěte vnitřek hmoždíře a přilijte činidlo do lahvičky.
6. Zopakujte vypláchnutí (krok 5) se zbývajícím množstvím činidla.
7. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
8. Důkladně protřepejte, aby se rozpustila veškerá účinná látka a aby byla zaručena homogenní distribuce rozpuštěného léku ve vzniklé suspenzi.
(poznámka: Mohou být viditelné nerozpuštěné částičky, které jsou tvořeny některou z inertních pomocných látek přípravku Tamiflu tobočky, které se nerozpouští. Nicméně léčivá látka, oseltamivir-fosfát, se ve specifickém činidlu snadno rozpouští a vytváří kompaktní suspenzi.)
9. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.
10. 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.
11. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami skladování (viz níže).

Uchovávání suspenze připravené v lékárně (10 mg/ml)

Podmínky pro uchovávání při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchovávána při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchovávání v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchovávána při teplotě 2 °C - 8 °C.

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

Přehledná tabulka dávkování suspenze (10 mg/ml) připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti mladší než jeden měsíc

Tělesná hmotnost (zaokrouhlená na nejbližší 0,5 kg)	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)
3 kg	0,60 ml dvakrát denně	0,60 ml jednou denně
3,5 kg	0,70 ml dvakrát denně	0,70 ml jednou denně
4 kg	0,80 ml dvakrát denně	0,80 ml jednou denně
4,5 kg	0,90 ml dvakrát denně	0,90 ml jednou denně

Přehledná tabulka dávkování suspenze (10 mg/ml) připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti ve věku jednoho až dvanáct měsíců

Tělesná hmotnost (zaokrouhlená na nejbližší 0,5 kg)	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)
4 kg	1,00 ml dvakrát denně	1,00 ml jednou denně
4,5 kg	1,10 ml dvakrát denně	1,10 ml jednou denně
5 kg	1,30 ml dvakrát denně	1,30 ml jednou denně
5,5 kg	1,40 ml dvakrát denně	1,40 ml jednou denně
6 kg	1,50 ml dvakrát denně	1,50 ml jednou denně
7 kg	2,10 ml dvakrát denně	2,10 ml jednou denně
8 kg	2,40 ml dvakrát denně	2,40 ml jednou denně
9 kg	2,70 ml dvakrát denně	2,70 ml jednou denně
≥ 10 kg	3,00 ml dvakrát denně	3,00 ml jednou denně

Poznámka: Při tomto postupu přípravy vzniká suspenze 10 mg/ml, která se odlišuje od komerčně dostupného Tamiflu prášku pro přípravu perorální suspenze.

Odeberte suspenzi do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky 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 nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tablety, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu (viz bod 3 v Příbalové informaci pro pacienta) prostřednictvím otevření tablety a vysypání obsahu tablety do odpovídajícího, malého množství (maximálně jedna čajová lžička) slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti. Směs by měla být promíchána a veškerý obsah podaný pacientovi. Směs musí být spolknuta okamžitě po jejím přípravě.

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 pacientů se závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro léčbu
> 30 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 10 až ≤ 30 (ml/min)	75 mg jednou denně nebo 30 mg suspenze 2x denně, nebo 30 mg tablety 2x denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat
dialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se podávat

Prevence chřipky: U dospělých pacientů se závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro prevenci
> 30 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 10 až ≤ 30 (ml/min)	75 mg každý druhý den nebo 30 mg suspenze jednou denně, nebo 30 mg tobolky jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat
dialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se podávat

Starší pacienti

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

Děti

Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Osetamivir 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.

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

Bezpečnost a účinnost osetamiviru v léčbě i prevenci chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyly stanoveny.

Účinnost osetamiviru 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).

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 by měl být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci.

Závažné poškození ledvin

U dospělých pacientů se závažnou renální insuficiencí je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické vlastnosti osetamiviru, 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.

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 osetamiviru.

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

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, methotrexát, fenylbutazon).

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce oseltamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem nebo s antacidy (hydroxidy hořčiku a hliníku a uhličitany vápníku).

4.6 Těhotenství a kojení

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.

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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 2107 dospělých a 1032 pediatrických pacientů s léčenou chřipkou a na údajích od 2914 dospělých a 99 pediatrických pacientů dostávajících přípravek Tamiflu k profylaxi chřipky v klinických studiích. U dospělých byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenány nežádoucí účinky zvracení a nauzea a ve studiích prevence pak nauzea a bolest hlavy. 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 zaznamenán nežádoucím účinkem zvracení.

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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou zařazeny do odpovídajících kategorií v tabulkách podle dat shromážděných z klinických studií. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uváděny podle klesající závažnosti.

Léčba a prevence chřipky u dospělých a mladistvých:

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 1\%$ ve skupině s oseltamivirem) ve studiích zkoumajících přípravek Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů <i>Kategorie četnosti</i> Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Prevence	
	Oseltamivir 75 mg 2x denně (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1x denně (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infekce a infestace <i>Časté:</i> Bronchitida Akutní bronchitida Infekce horních cest dýchacích	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Psychiatrické poruchy <i>Méně časté:</i> Halucinace ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Poruchy nervového systému <i>Velmi časté:</i> Bolest hlavy <i>Časté:</i> Nespavost <i>Méně časté:</i> Křeče ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Poruchy ucha a labyrintu <i>Časté:</i> Závratě	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté:</i> Kašel Rinorea	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté:</i> Nauzea ^{b,c} <i>Časté:</i> Zvracení ^c Bolest břicha Průjem Dyspepsie	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
Poruchy kůže a podkožní tkáně <i>Méně časté:</i> Dermatitida ^a Vyrážka ^a Kopřivka ^a Ekzém ^a	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
Celkové poruchy <i>Časté:</i> Závrať Únava Bolest	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

^a Nežádoucí účinky zjištěné během postmarketingového sledování. Byly též hlášeny ve shromážděných klinických studiích s incidencí udanou ve výše uvedené tabulce.

^b Jedinci, kteří měli izolovanou nauzeu; vyloučení jedinci, kteří měli nauzeu společně se zvracením.

^c Rozdíl mezi skupinou užívající placebo a oseltamivir byl statisticky významný.

Léčba a prevence chřipky u dětí:

Níže uvedená tabulka udává nejčastější nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 1\%$ ve skupině s oseltamivirem v léčebných studiích a $\geq 10\%$ ve skupině s oseltamivirem v profylaktických studiích) u dětí

Třídy orgánových systémů <i>Kategorie četnosti</i> Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Léčba	Prevence ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg 2x denně (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 99)
Infekce a infestace <i>Časté:</i>				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitída	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitída	2 %	2 %	2 %	0 %
Mesotitída	9 %	11 %	1 %	2 %
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Časté:</i>				
Lymphadenopatie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté:</i>				
Astma (včetně zhoršení)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxe	3 %	3 %	1 %	1 %
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté:</i>				
Zvracení	15 %	9 %	20 %	10 %
Průjem	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Časté:</i>				
Nauzea	3 %	4 %	6 %	4 %
Bolest břicha	5 %	4 %	2 %	1 %
Poruchy oka <i>Časté:</i>				
Konjunktivitída	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Poruchy ucha a labyrintu <i>Časté:</i>				
Porucha sluchu ^c	2 %	1 %	0 %	0 %
Porucha bubínku	1 %	1 %	0 %	0 %
Poruchy kůže a podkožní tkáň <i>Časté:</i>				
Dermatitída	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Preventivní studie neobsahovala placebovou větev, tj. jedná se o nekontrolovanou studii.

^b Dávkování podle tělesné hmotnosti (viz. bod 4.2).

^c Pacienti udávající bolesti ucha.

Obecně byl profil nežádoucích účinků u dětí s již existujícím astma bronchiale kvalitativně podobný jako u jinak zdravých dětí.

Další údaje postmarketingového sledování o vybraných závažných nežádoucích účincích:

Poruchy imunitního systému

Četnost není známa: hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce.

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Četnost není známa: chřipka může být spojena s různými druhy neurologických příznaků a symptomů týkajících se chování, které mohou zahrnovat nežádoucí účinky jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech mající za následek fatální konec. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při rozvoji encefalitidy nebo encefalopatie, ale též bez zjevného závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří užívali Tamiflu, existují postmarketingové záznamy o křečích a deliriu (včetně příznaků jako jsou změněná hladina vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitace, úzkost, noční můry), velmi vzácně vedoucích k náhodným zraněním nebo fatálním koncům. Tyto nežádoucí účinky byly v první řadě zaznamenány u pediatrických a adolescentních pacientů a často měly náhlý začátek a rychlý rozvoj. Podíl Tamiflu na těchto nežádoucích účincích není znám. Podobné neuropsychiatrické nežádoucí účinky byly také zaznamenány u pacientů s chřipkou, kteří neužívali Tamiflu.

Poruchy oka

Četnost není známa: poruchy zraku.

Srdeční poruchy

Četnost není známa: srdeční arytmie.

Gastrointestinální poruchy

Četnost není známa: gastrointestinální krvácení a hemoragická kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Četnost není známa: poruchy hepatobiliárního systému, včetně hepatitidy a zvýšení jaterních enzymů u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnovaly i fatální fulminantní hepatitidu/jaterní selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Četnost není známa: závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnson syndromu, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme a angioneurotický edém.

Další informace pro speciální populační skupiny:

Děti mladší než jeden rok

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

Zde nebyly žádné klinicky významné rozdíly bezpečnosti u starších pacientů, kteří dostávali oseltamivir nebo placebo ve srovnání s dospělou populací ve věku do 65 let.

Pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo s chronickým respiračním onemocněním

Profil nežádoucích příhod u dospívajících a pacientů s chronickým onemocněním srdce a/nebo chronickým respiračním onemocněním byl kvalitativně podobný profilu u zdravých mladých dospělých.

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním. Předpokládaným projevem akutního předávkování by měla být nauzea, v některých případech doprovázená zvracením, a závratě. Pacienti by měli přerušit léčbu v případě předávkování. Není známo žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum 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.

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

Hodnoty IC₅₀ 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 IC₅₀ u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

Snížená citlivost virové neuraminidázy

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po podávání přípravku při prevenci v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní).

Riziko vzniku virů chřipky se sníženou vnímavostí 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 adolescenti	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 .

Rychlost vzniku rezistence může být vyšší ve věkových skupinách s nejmladšími pacienty a u pacientů s imunosupresí. 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 (včetně těch, které byly zjištěny ve variantách H5N1).

U nemocných, kteří dle uváděných informací nebyli vystaveni oseltamiviru, byly detekovány přirozeně se vyskytující mutace viru chřipky A/H1N1 spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru. Míra snížení citlivosti k oseltamiviru a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně a geograficky.

Léčba chřipkové infekce

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 virem chřipky, 62 % jedinců s chronickým srdečním onemocněním a/nebo s onemocněním dýchacího ústrojí bylo infikováno virem chřipky. Ve všech klinických studiích III. fáze byli pacienti zařazováni pouze v období, kdy chřipka cirkulovala v místní populaci.

Dospělí a mladiství 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 mladistvých 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 (≥ 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 virem 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 virem chřipky. Ve skupině léčené oseltamivirem nebyl medián trvání onemocnění významně snížen. V šestém dni (poslední den léčby) se hodnota FEV₁ zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ($p = 0,0148$) ve skupině na placebo.

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 kontaktu 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 domácnosti 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 (ITIII) 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 6/250 (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).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 %).

Metabolismus

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibitorem nejvýznamnějších izoform 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.

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).

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 mladých pacientů 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 snášenlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů s výrazným zhoršením (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) renálních funkcí (viz bod 4.2).

Děti

Děti ve věku 1 roku a starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí 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 užíli jednorázovou dávku 75 mg (přibližně 1 mg/kg). Farmakokinetika oseltamiviru u dětí starších 12 let je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

Děti mladší 12 měsíců: Omezené farmakokinetické a bezpečnostní údaje jsou k dispozici pro děti mladší než 2 roky. Byly provedeny farmakokinetické modely za použití těchto dat spolu s údaji z klinických studií u dospělých a dětí starších než 1 rok. Výsledky ukazují, že dávkování 3 mg/kg 2x denně u dětí ve věku 3 až 12 měsíců a 2,5 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku mezi 1 až 3 měsíci zabezpečuje podobnou expozici léku, jaká se potvrdila jako klinicky účinná u dospělých a dětí ve věku > 1 rok (viz body 4.1 a 4.2). V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu u dětí mladších než 1 měsíc.

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 expozicemi 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 velmi vysoké jednotlivé perorální dávky oseltamivir-fosfátu nemají na dospělé potkany žádné účinky, stejné dávky u mladých 7-denních mláďat potkanů způsobují toxicitu, včetně úhynutí. 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 tobolky:
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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchování suspenze připravené v lékárně:

Podmínky pro uchování při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchována při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchování v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchována při teplotě 2 °C - 8 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedna krabička obsahuje 10 tobolek v trikompozitním blistru (PVC/PE/PVDC, zatavené hliníkovou fólií).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý 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/1/02/222/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2002

Datum prodloužení registrace: 20. června 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agnetury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamiflu 75 mg tvrdé tobolky.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá 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

U pacientů ve věku jednoho roku a starších, 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. Tato indikace je podpořena výsledky klinických studií u přirozeně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A (viz bod 5.1).

Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro léčbu dětí mladších 12 měsíců (viz bod 5.2).

Prevence chřipky

- Postexpoziční prevence u jedinců ve věku jednoho 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 12 měsíců (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 protivirových přípravků pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů a dopadu nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů.

Na základě omezených farmakokinetických a bezpečnostních údajů může být přípravek Tamiflu v době propuknutí chřipkové pandemie užíván k léčbě dětí mladších 12 měsíců. Ošetřující lékař by měl vzít v úvahu patogenitu cirkulujícího kmene a zdravotní stav pacienta, aby byl zaručen potenciální prospěch léčby pro dítě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tamiflu 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.

Dospělí, mladiství nebo děti (> 40 kg), kteří nejsou schopni polykat tobolky, mohou užít odpovídající dávky Tamiflu suspenze.

Léčba chřipky

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

- Pro mladistvé (13 až 17 let) a dospělé: Doporučená perorální dávka je 75 mg oseltamiviru dvakrát denně po dobu 5 dnů.
- Pro děti starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let: K dispozici jsou Tamiflu 30 mg a 45 mg tobolky a perorální suspenze.

Doporučená léčebná dávka Tamiflu pro kojence starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let viz SmPC Tamiflu suspenze a Tamiflu tobolky o síle 30 mg a 45 mg.

Děti, které váží > 40 kg a které jsou schopny polykat tobolky, mohou být léčeny tobolkami v dávkování doporučeném pro dospělé pacienty, tj. 75 mg tobolky dvakrát denně po dobu 5 dnů, jako alternativa užívání doporučených dávek Tamiflu suspenze, nebo Tamiflu tobolkami o síle 30 mg a 45 mg.

- Pro děti mladší než 12 měsíců: Doporučená léčebná dávka pro děti mladší než 12 měsíců je mezi 2 mg/kg dvakrát denně až 3 mg/kg dvakrát denně v průběhu propuknutí chřipkové pandemie. Tato je založena na omezených farmakokinetických údajích naznačujících, že tyto dávky zabezpečují u většiny pacientů podobnou plazmatickou expozici léku, která se potvrdila jako klinicky účinná u starších dětí a dospělých (viz bod 5.2). Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro léčbu dětí do 1 roku věku:

Věk	Doporučená dávka na 5 dnů
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg dvakrát denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg dvakrát denně
0 až 1 měsíc*	2 mg/kg dvakrát denně

*Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než jeden měsíc.

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Prevence chřipky

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce

- Pro mladistvé (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 by měla být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.
- Pro děti starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let: K dispozici jsou Tamiflu 30 mg a 45 mg tobolky a Tamiflu perorální suspenze.

Doporučená preventivní dávka Tamiflu suspenze a Tamiflu tobolek o síle 30 mg a 45 mg po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce pro děti starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let viz SmPC Tamiflu suspenze a Tamiflu tobolky o síle 30 mg a 45 mg.

U dětí, 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 přípravku Tamiflu suspenze nebo Tamiflu tablety o síle 30 mg a 45 mg.

➤ **Pro děti mladší než 12 měsíců:** Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí starších než 1 rok a dospělých, které naznačují že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro profylaxi dětí mladších než 1 rok:

Věk	Doporučená dávka na 10 dnů
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg jednou denně
0 až 1 měsíc*	2 mg/kg jednou denně

*Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než jeden měsíc.

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch profylaxe a potenciální riziko pro dítě.

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.

Příprava v případě nouze

Pokud přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi není k dispozici

Pokud nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tablety, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu připravenou lékárníkem nebo připravenou doma rodičem nebo ošetřovatelem.

Lékařský postup přípravy

➤ *Dospělí a děti starší než 1 rok, kteří nejsou schopni polykat celé tablety*

Tento postup popisuje přípravu roztoku o koncentraci 15 mg/ml, který poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékař může připravit suspenzi (15 mg/ml) z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,1 % 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:

Objem složené suspenze (15 mg/ml) připravené podle tělesné hmotnosti pacienta

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml)
10 až 15 kg	30 ml
> 15 až 23 kg	40 ml
> 23 až 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše: 30 ml, 40 ml, 50 ml nebo 60 ml) složené suspenze (15 mg/ml), jak ukazuje tabulka níže:

Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu složené suspenze (15 mg/ml)

Celkový objem složené suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	29 ml
40 ml	8 tobolek (600 mg)	Prosím, použijte tobolek jiné síly*	20 tobolek (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 tobolek (750 mg)	Prosím, použijte tobolek jiné síly*	25 tobolek (750 mg)	48 ml
60 ml	12 tobolek (900 mg)	20 tobolek (900 mg)	30 tobolek (900 mg)	57 ml

* K dosažení této cílové koncentrace není možné použít celý počet tobolek; proto, prosím, použijte tobolek o síle 30 mg nebo 75 mg.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze (15 mg/ml) z tobolek Tamiflu:

1. Opatrně oddělte tělo a víčko tobolek a vysypte obsah odpovídajícího počtu tobolek Tamiflu do čistého hmoždíře.
2. Rozdrtě granule na jemný prášek.
3. Přidejte jednu třetinu (1/3) určeného množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natriumbenzoátu jako konzervačního prostředku) a rozetřete prášek, až vznikne homogenní suspenze.
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Přidejte další jednu třetinu (1/3) činidla do hmoždíře, paličkou vyčistíte vnitřek hmoždíře a přilijte činidlo do lahvičky.
6. Zopakujte vypláchnutí (krok 5) se zbývajícím množstvím činidla.
7. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
8. Důkladně protřepejte, aby se rozpustila veškerá účinná látka a aby byla zaručena homogenní distribuce rozpuštěného léku ve vzniklé suspenzi.
(poznámka: Mohou být viditelné nerozpuštěné částičky, které jsou tvořeny některou z inertních pomocných látek přípravku Tamiflu tobolek, které se nerozpouští. Nicméně léčivá látka, oseltamivir-fosfát, se ve specifickém činidlu snadno rozpouští a vytváří kompaktní suspenzi.)
9. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepat“.
10. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývajcí 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.
11. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami skladování (viz níže).

Uchovávání suspenze připravené v lékárně (15 mg/ml)

Podmínky pro uchovávání při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchovávána při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchovávání v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchovávána při teplotě 2 °C - 8 °C.

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

Přehledná tabulka dávkování suspenze připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti ve věku jednoho roku nebo starší

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (mg)	Objem jednotlivé dávky 15 mg/ml	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Dávka k profylaxi (po dobu 10 dnů)
10 kg až 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml dvakrát denně	2 ml jednou denně
> 15 až 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml dvakrát denně	3 ml jednou denně
> 23 až 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml dvakrát denně	4 ml jednou denně
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml dvakrát denně	5 ml jednou denně

Poznámka: Při tomto postupu přípravy vzniká suspenze 15 mg/ml, která se odlišuje od komerčně dostupného Tamiflu prášku pro přípravu perorální suspenze.

Odeberte suspenzi do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky (2 ml, 3 ml, 4 ml nebo 5 ml) 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 roztoku o koncentraci 10 mg/ml, který poskytne jednomu pacientovi dostatečné množství léku na dobu 5 dnů léčby nebo 10 dnů profylaxe.

Lékárník může připravit suspenzi (10 mg/ml) z Tamiflu 30 mg, 45 mg nebo 75 mg tobolek a vody obsahující 0,1 % 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:

Objem složené suspenze (10 mg/ml) připravený podle tělesné hmotnosti pacienta

Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem k přípravě podle hmotnosti pacienta (ml)
Do 6 kg	30 ml
7 až 12 kg	45 ml

Za druhé, určete počet tobolek a množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natrium-benzoátu jako konzervačního prostředku), které je nutné k přípravě celkového objemu (vypočítaného podle tabulky výše: 30 ml, 45 ml) složené suspenze (10 mg/ml), jak ukazuje tabulka níže:

Počet tobolek a množství činidla potřebné k přípravě celkového objemu složené suspenze (10 mg/ml)

Celkový objem složené suspenze, který je potřeba připravit	Požadovaný počet tobolek Tamiflu (mg oseltamiviru)			Požadovaný objem činidla
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 toboleky (300 mg)	Prosím, použijte toboleku jiné síly*	10 tobolek (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 tobolek (450 mg)	10 tobolek (450 mg)	15 tobolek (450 mg)	44 ml

* K dosažení této cílové koncentrace není možné použít celý počet tobolek; proto, prosím, použijte toboleky o síle 30 mg nebo 75 mg.

Za třetí, postupujte podle následujících instrukcí pro přípravu suspenze (10 mg/ml) z tobolek Tamiflu:

1. Opatrně oddělte tělo a víčko tobolky a vysypte obsah odpovídajícího počtu tobolek Tamiflu do čistého hmoždíře.
2. Rozdrťte granule na jemný prášek.
3. Přidejte jednu třetinu (1/3) určeného množství činidla (vody obsahující 0,1 % w/v natriumbenzoátu jako konzervačního prostředku) a rozetřete prášek, až vznikne homogenní suspenze.
4. Přeneste suspenzi do jantarově zbarvené skleněné nebo jantarově zbarvené polyethylentereftalátové (PET) lahvičky. K omezení rozlití je možné použít nálevku.
5. Přidejte další jednu třetinu (1/3) činidla do hmoždíře, paličkou vyčistěte vnitřek hmoždíře a přilijte činidlo do lahvičky.
6. Zopakujte vypláchnutí (krok 5) se zbývajícím množstvím činidla.
7. Uzavřete lahvičku dětským bezpečnostním uzávěrem.
8. Důkladně protřepejte, aby se rozpustila veškerá účinná látka a aby byla zaručena homogenní distribuce rozpuštěného léku ve vzniklé suspenzi.
(poznámka: Mohou být viditelné nerozpuštěné částičky, které jsou tvořeny některou z inertních pomocných látek přípravku Tamiflu tobolky, které se nerozpouští. Nicméně léčivá látka, oseltamivir-fosfát, se ve specifickém činidlu snadno rozpouští a vytváří kompaktní suspenzi.)
9. Na lahvičku nalepte pomocný štítek (etiketu) s nápisem „Před použitím jemně protřepejte“.
10. Poučte rodiče nebo pečovatele, že veškerý zbývajcí 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.
11. Připevněte příslušný štítek s datem expirace v souladu s podmínkami skladování (viz níže).

Uchovávání suspenze připravené v lékárně (10 mg/ml)

Podmínky pro uchovávání při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchovávána při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchovávání v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchovávána při teplotě 2 °C - 8 °C.

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

Přehledná tabulka dávkování suspenze (10 mg/ml) připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti mladší než jeden měsíc

Tělesná hmotnost (zaokrouhlená na nejbližší 0,5 kg)	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)
3 kg	0,60 ml dvakrát denně	0,60 ml jednou denně
3,5 kg	0,70 ml dvakrát denně	0,70 ml jednou denně
4 kg	0,80 ml dvakrát denně	0,80 ml jednou denně
4,5 kg	0,90 ml dvakrát denně	0,90 ml jednou denně

Přehledná tabulka dávkování suspenze (10 mg/ml) připravené z tobolek Tamiflu v lékárně pro děti ve věku jednoho až dvanáct měsíců

Tělesná hmotnost (zaokrouhlená na nejbližší 0,5 kg)	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)
4 kg	1,00 ml dvakrát denně	1,00 ml jednou denně
4,5 kg	1,10 ml dvakrát denně	1,10 ml jednou denně
5 kg	1,30 ml dvakrát denně	1,30 ml jednou denně
5,5 kg	1,40 ml dvakrát denně	1,40 ml jednou denně
6 kg	1,50 ml dvakrát denně	1,50 ml jednou denně
7 kg	2,10 ml dvakrát denně	2,10 ml jednou denně
8 kg	2,40 ml dvakrát denně	2,40 ml jednou denně

Tělesná hmotnost (zaokrouhlená na nejbližší 0,5 kg)	Léčebná dávka (po dobu 5 dnů)	Profylaktická dávka (po dobu 10 dnů)
9 kg	2,70 ml dvakrát denně	2,70 ml jednou denně
≥ 10 kg	3,00 ml dvakrát denně	3,00 ml jednou denně

Poznámka: Při tomto postupu přípravy vzniká suspenze 10 mg/ml, která se odlišuje od komerčně dostupného Tamiflu prášku pro přípravu perorální suspenze.

Odeberte suspenzi do kalibrované stříkačky pro perorální podání k odměření malého množství suspenze. Pokud je to možné, označte si nebo zvýrazněte značky pro odpovídající dávky 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 nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tablety, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu (viz bod 3 v Příbalové informaci pro pacienta) prostřednictvím otevření tablety a vysypání obsahu tablety do odpovídajícího, malého množství (maximálně jedna čajová lžička) slazeného pokrmu, jako je sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako je karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí hořké chuti. Směs by měla být promíchána a veškerý obsah podán pacientovi. Směs musí být spolknuta okamžitě po jejím přípravě.

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 pacientů se závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro léčbu
> 30 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 10 až ≤ 30 (ml/min)	75 mg jednou denně, nebo 30 mg suspenze 2x denně, nebo 30 mg tablety 2x denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat
dialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se podávat

Prevence chřipky: U dospělých pacientů se závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro prevenci
> 30 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 10 až ≤ 30 (ml/min)	75 mg každý druhý den, nebo 30 mg suspenze jednou denně, nebo 30 mg tablety jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat
dialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se podávat

Starší pacienti

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

Děti

Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Osetamivir 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.

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

Bezpečnost a účinnost osetamiviru v léčbě i prevenci chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyly stanoveny.

Účinnost osetamiviru 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).

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 by měl být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci.

Závažné poškození ledvin

U dospělých pacientů se závažnou renální insuficiencí je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické vlastnosti osetamiviru, 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.

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 osetamiviru.

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

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 osetamivirem jsou užívány společně vylučované látky s úzkým terapeutickým rozmezím (např. chlorpropamid, methotrexát, fenybutazon).

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce osetamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem nebo s antacidy (hydroxidy hořčíku a hliníku a uhličitany vápníku).

4.6 Těhotenství a kojení

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.

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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 2107 dospělých a 1032 pediatrických pacientů s léčenou chřipkou a na údajích od 2914 dospělých a 99 pediatrických pacientů dostávajících přípravek Tamiflu k profylaxi chřipky v klinických studiích. U dospělých byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenány nežádoucími účinky zvracení a nauzea a ve studiích prevence pak nauzea a bolest hlavy. 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 zaznamenán nežádoucím účinkem zvracení.

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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou zařazeny do odpovídajících kategorií v tabulce podle dat shromážděných z klinických studií. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uváděny podle klesající závažnosti.

Léčba a prevence chřipky u dospělých a mladistvých:

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 1\%$ ve skupině s oseltamivirem) ve studiích zkoumajících přípravek Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů Kategorie četnosti Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Prevence	
	Oseltamivir 75 mg 2x denně (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1x denně (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infekce a infestace Časté:				
Bronchitida	4 %	5 %	1 %	1 %
Akutní bronchitida	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infekce horních cest dýchacích	0 %	0 %	8 %	8 %

Třídy orgánových systémů <i>Kategorie četnosti</i> Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Prevence	
	Oseltamivir 75 mg 2x denně (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1x denně (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Psychiatrické poruchy <i>Méně časté:</i> Halucinace ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Poruchy nervového systému <i>Velmi časté:</i> Bolest hlavy <i>Časté:</i> Nespavost <i>Méně časté:</i> Křeče ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Poruchy ucha a labyrintu <i>Časté:</i> Závratě	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté:</i> Kašel Rinorea	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté:</i> Nauzea ^{b,c} <i>Časté:</i> Zvracení ^c Bolest břicha Průjem Dyspepsie	<u>11 %</u> 8 % 2 % 6 % 1 %	<u>7 %</u> 3 % 2 % 8 % 1 %	<u>8 %</u> 2 % 2 % 3 % 2 %	<u>4 %</u> 1 % 2 % 3 % 2 %
Poruchy kůže a podkožní tkáně <i>Méně časté:</i> Dermatitida ^a Vyrážka ^a Kopřivka ^a Ekzém ^a	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Časté:</i> Závrať Únava Bolest	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

^a Nežádoucí účinky zjištěné během postmarketingového sledování. Byly též hlášené ve shromážděných klinických studiích s incidencí udanou ve výše uvedené tabulce.

^b Jedinci, kteří měli izolovanou nauzeu; vyloučení jedinci, kteří měli nauzeu společně se zvracením.

^c Rozdíl mezi skupinou užívající placebo a oseltamivir byl statisticky významný.

Léčba a prevence chřipky u dětí:

Níže uvedená tabulka udává nejčastější nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 1\%$ ve skupině s oseltamivirem v léčebných studiích a $\geq 10\%$ ve skupině s oseltamivirem v profylaktických studiích) u dětí

Třídy orgánových systémů <i>Kategorie četnosti</i> Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Léčba	Prevence ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg 2x denně (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 99)
Infekce a infestace <i>Časté:</i> Pneumonie Sinusitída Bronchitída Mesotitída	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % 0 % 0 % 2 %
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Časté:</i> Lymphadenopatie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté:</i> Astma (včetně zhoršení) Epistaxe	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté:</i> Zvracení Průjem <i>Časté:</i> Nauzea Bolest břicha	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Poruchy oka <i>Časté:</i> Konjunktivitída	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Poruchy ucha a labyrintu <i>Časté:</i> Porucha sluchu ^c Porucha bubínku	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Poruchy kůže a podkožní tkáň <i>Časté:</i> Dermatitída	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Preventivní studie neobsahovala placebovou větev, tj. jedná se o nekontrolovanou studii.

^b Dávkování podle tělesné hmotnosti (viz. bod 4.2).

^c Pacienti udávající bolesti ucha.

Obecně byl profil nežádoucích účinků u dětí s již existujícím astma bronchiale kvalitativně podobný jako u jinak zdravých dětí.

Další údaje postmarketingového sledování o vybraných závažných nežádoucích účincích:

Poruchy imunitního systému

Četnost není známa: hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce.

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Četnost není známa: chřipka může být spojena s různými druhy neurologických příznaků a symptomů týkajících se chování, které mohou zahrnovat nežádoucí účinky jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech mající za následek fatální konec. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při rozvoji encefalitidy nebo encefalopatie, ale též bez zjevného závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří užívali Tamiflu, existují postmarketingové záznamy o křečích a deliriu (včetně příznaků jako jsou změněná hladina vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitace, úzkost, noční můry), velmi vzácně vedoucích k náhodným zraněním nebo fatálním koncům. Tyto nežádoucí účinky byly v první řadě zaznamenány u pediatrických a adolescentních pacientů a často měly náhlý začátek a rychlý rozvoj. Podíl Tamiflu na těchto nežádoucích účincích není znám. Podobné neuropsychiatrické nežádoucí účinky byly také zaznamenány u pacientů s chřipkou, kteří neužívali Tamiflu.

Poruchy oka

Četnost není známa: poruchy zraku.

Srdeční poruchy

Četnost není známa: srdeční arytmie.

Gastrointestinální poruchy

Četnost není známa: gastrointestinální krvácení a hemoragická kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Četnost není známa: poruchy hepatobiliárního systému, včetně hepatitidy a zvýšení jaterních enzymů u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnovaly i fatální fulminantní hepatitidu/jaterní selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Četnost není známa: závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnson syndromu, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme a angioneurotický edém.

Další informace pro speciální populační skupiny:

Děti mladší než jeden rok

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

Zde nebyly žádné klinicky významné rozdíly bezpečnosti u starších pacientů, kteří dostávali oseltamivir nebo placebo ve srovnání s dospělou populací ve věku do 65 let.

Pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo chronickým respiračním onemocněním

Profil nežádoucích příhod u dospívajících a pacientů s chronickým onemocněním srdce a/nebo chronickým respiračním onemocněním byl kvalitativně podobný profilu u zdravých mladých dospělých.

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním. Předpokládaným projevem akutního předávkování by měla být nauzea, v některých případech doprovázená zvracením, a závratě. Pacienti by měli přerušit léčbu v případě předávkování. Není známo žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum 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.

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

Hodnoty IC₅₀ 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 IC₅₀ u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

Snížená citlivost virové neuraminidázy

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po podávání přípravku při prevenci v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní).

Riziko vzniku virů chřipky se sníženou vnímavostí 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 adolescenti	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 .

Rychlost vzniku rezistence může být vyšší ve věkových skupinách s nejmladšími pacienty a u pacientů s imunosupresí. 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 (včetně těch, které byly zjištěny ve variantách H5N1).

U nemocných, kteří dle uváděných informací nebyli vystaveni oseltamiviru, byly detekovány přirozeně se vyskytující mutace viru chřipky A/H1N1 spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru. Míra snížení citlivosti k oseltamiviru a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně a geograficky.

Léčba chřipkové infekce

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 proporcionalně 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 mladiství 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 mladistvých 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 (≥ 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 FEV₁ zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ($p = 0,0148$) ve skupině na placebo.

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 kontaktu 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 domácnosti 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 6/250 (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).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 %).

Metabolismus

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibitorem nejvýznamnějších izoform 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.

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 nepřímě 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).

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 mladých pacientů 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 snášenlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů s výrazným zhoršením (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) renálních funkcí (viz bod 4.2).

Děti

Děti ve věku 1 roku a starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí 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 starších 12 let je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

Děti mladší 12 měsíců: Omezené farmakokinetické a bezpečnostní údaje jsou k dispozici pro děti mladší než 2 roky. Byly provedeny farmakokinetické modely za použití těchto dat spolu s údaji z klinických studií u dospělých a dětí starších než 1 rok. Výsledky ukazují, že dávkování 3 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku 3 až 12 měsíců a 2,5 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku mezi 1 až 3 měsíci zabezpečuje podobnou expozici léku, jaká se potvrdila jako klinicky účinná u dospělých a dětí ve věku > 1 rok (viz body 4.1 a 4.2). V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu u dětí mladších než 1 měsíc.

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 prenatálního a postnatálního 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 velmi vysoké jednotlivé perorální dávky oseltamivir-fosfátu nemají na dospělé potkany žádné 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

7 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávání suspenze připravené v lékárně:

Podmínky uchovávání při pokojové teplotě: Stabilní po dobu 3 týdnů (21 dní), pokud je uchovávána při pokojové teplotě „neuchovávejte při teplotě nad 25 °C“.

Podmínky pro uchovávání v chladničce: Stabilní po dobu 6 týdnů, pokud je uchovávána při teplotě 2 °C - 8 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedna krabička obsahuje 10 tobolek v trikompozitním blistru (PVC/PE/PVDC, zatavené hliníkovou fólií).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý 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/1/02/222/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2002

Datum prodloužení registrace: 20. června 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamiflu 12 mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 g prášku pro přípravu perorální suspenze, obsahuje oseltamiviri phosphas v množství odpovídajícím 30 mg oseltamivirum.

Jeden ml suspenze po naředění obsahuje 12 mg oseltamivirum.

Jedna lahev naředěné suspenze (75 ml) obsahuje 900 mg léčivé látky (oseltamivirum).

Jedna lahvička 30 g Tamiflu prášku pro přípravu perorální suspenze obsahuje 25,713 g sorbitolu.

Jedna dávka 45 mg oseltamiviru podávaná dvakrát denně obsahuje 2,6 g sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu perorální suspenze

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba chřipky

U pacientů ve věku jednoho roku a starších, 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. Tato indikace je podpořena výsledky klinických studií u přirozeně se vyskytující chřipky, kdy převládající infekcí byla chřipka typu A (viz bod 5.1).

Přípravek Tamiflu je v průběhu propuknutí chřipkové pandemie indikován pro léčbu dětí mladších 12 měsíců (viz bod 5.2).

Prevence chřipky

- Postexpoziční prevence u jedinců ve věku jednoho 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 12 měsíců (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 protivirových přípravků pro léčbu a profylaxi by mělo být bráno v úvahu to, co je známo o charakteristice cirkulujících chřipkových virů a dopadu nemoci v různých zeměpisných oblastech a v různých skupinách pacientů.

Na základě omezených farmakokinetických a bezpečnostních údajů může být přípravek Tamiflu v době propuknutí chřipkové pandemie užíván k léčbě dětí mladších 12 měsíců. Ošetřující lékař by měl vzít v úvahu patogenitu cirkulujícího kmene a zdravotní stav pacienta, aby byl zaručen potenciální prospěch léčby pro dítě.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Léčba chřipky

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

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

➤ Pro děti starší než 1 rok a pro děti ve věku od 2 do 12 let: 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 a starší je doporučeno následující dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti:

Tělesná hmotnost	Doporučené dávkování po dobu 5 dnů
≤ 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

Každé balení přípravku obsahuje perorální dávkovač s vyznačenou výší dávky 30 mg, 45 mg a 60 mg. Pro odměření přesné dávky by měl být používán výhradně tento dávkovač.

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 12 měsíců: Doporučená léčebná dávka pro děti mladší než 12 měsíců je mezi 2 mg/kg dvakrát denně až 3 mg/kg dvakrát denně v průběhu propuknutí chřipkové pandemie. Tato je založena na omezených farmakokinetických údajích, naznačujících, že tyto dávky zabezpečují u většiny pacientů podobnou plazmatickou expozici léku, která se potvrdila jako klinicky účinná u starších dětí a dospělých (viz bod 5.2). Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro léčbu dětí do 1 roku věku:

Věk	Doporučená dávka na 5 dnů
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg dvakrát denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg dvakrát denně
0 až 1 měsíc*	2 mg/kg dvakrát denně

*Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než jeden měsíc.

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Prevence chřipky

Prevence po styku s klinicky diagnostikovaným případem infekce

➤ Pro mladistvé (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 by měla být zahájena co nejdříve během prvních dvou dnů po kontaktu s infikovaným jedincem.

➤ Pro děti starší než 1 rok a pro děti od 2 do 12 let: 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:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka po dobu 10 dnů
≤ 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

Každé balení přípravku obsahuje perorální dávkovač s vyznačenou výší dávky 30 mg, 45 mg a 60 mg. Pro odměření přesné dávky by měl být používán výhradně tento dávkovač.

Doporučuje se, aby Tamiflu perorální suspenze byla před výdejem pacientovi připravena lékárníkem (viz bod 6.6).

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 12 měsíců: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí starších než 1 rok a dospělých, které naznačují že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro profylaxi u dětí mladších než 1 rok:

Věk	Doporučená dávka na 10 dnů
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg jednou denně
0 až 1 měsíc*	2 mg/kg jednou denně

*Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než jeden měsíc.

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch profylaxe a potenciální riziko pro dítě.

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.

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 pacientů se závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky. Doporučené dávkování u těchto pacientů je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro léčbu
>30 (ml/min)	75 mg dvakrát denně
> 10 až ≤ 30 (ml/min)	75 mg jednou denně, nebo 30 mg suspenze 2x denně, nebo 30 mg tobolky 2x denně.
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat
dialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se podávat

Prevence chřipky: U dospělých pacientů se závažným postižením ledvin je doporučena úprava dávky, jak je uvedeno v následující tabulce.

Clearance kreatininu	Doporučená dávka pro prevenci
> 30 (ml/min)	75 mg jednou denně
> 10 až ≤ 30 (ml/min)	75 mg každý druhý den, nebo 30 mg suspenze jednou denně, nebo 30 mg tobolky jednou denně
≤ 10 (ml/min)	Nedoporučuje se podávat
dialyzovaní pacienti	Nedoporučuje se podávat

Starší pacienti

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

Děti

Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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.

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.

Bezpečnost a účinnost oseltamiviru v léčbě i prevenci chřipky u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému nebyly stanoveny.

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).

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 by měl být užíván pro léčbu a prevenci chřipky pouze v případě, když spolehlivé epidemiologické informace naznačují přítomnost viru v populaci.

Závažné poškození ledvin

U dospělých pacientů se závažnou renální insuficiencí je doporučena úprava dávkování přípravku jak pro léčbu, tak i prevenci chřipky. Vzhledem k nedostatečným údajům u dětí s poruchou funkce ledvin nelze učinit příslušná dávková doporučení (viz body 4.2 a 5.2).

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

4.5 Interakce s jinými léčivy a další 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.

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.

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

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, methotrexát, fenylbutazon).

Nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce oseltamiviru, nebo jeho hlavního metabolitu, při současném podávání s paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou, cimetidinem nebo s antacidy (hydroxidy hořčíku a hliníku a uhličitany vápníku).

4.6 Těhotenství a kojení

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.

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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkový bezpečnostní profil přípravku Tamiflu je založený na údajích od 2107 dospělých a 1032 pediatrických pacientů s léčenou chřipkou a na údajích od 2914 dospělých a 99 pediatrických pacientů dostávajících přípravek Tamiflu k profylaxi chřipky v klinických studiích.

U dospělých byly v léčebných studiích nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky zvracení a nauzea a ve studiích prevence pak nauzea a bolest hlavy. 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.

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) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou zařazené do odpovídajících kategorií v tabulce podle dat shromážděných z klinických studií. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uváděné podle klesající závažnosti.

Léčba a prevence chřipky u dospělých a mladistvých:

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 1\%$ ve skupině s oseltamivirem) ve studiích zkoumajících přípravek Tamiflu k léčbě a prevenci chřipky u dospělých a dospívajících nebo během postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů <i>Kategorie četnosti</i> Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Prevence	
	Oseltamivir 75 mg 2x denně (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1x denně (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infekce a infestace <i>Časté:</i> Bronchitida Akutní bronchitida Infekce horních cest dýchacích	4% 1% 0%	5% 1% 0%	1% 0% 8%	1% < 1% 8%
Psychiatrické poruchy <i>Méně časté:</i> Halucinace ^a	< 1%	0%	< 1%	0%
Poruchy nervového systému <i>Velmi časté:</i> Bolest hlavy <i>Časté:</i> Nespavost <i>Méně časté:</i> Křeče ^a	2% 1% < 1%	2% 1% 0%	20% 1% 0%	18% 1% 0%
Poruchy ucha a labyrintu <i>Časté:</i> Závratě	1%	1%	< 1%	< 1%
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté:</i> Kašel Rinorea	1% < 1%	1% 0%	6% 2%	6% 1%
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté:</i> Nauzea ^{b,c} <i>Časté:</i> Zvracení ^c Bolest břicha Průjem Dyspepsie	11% 8% 2% 6% 1%	7% 3% 2% 8% 1%	8% 2% 2% 3% 2%	4% 1% 2% 3% 2%
Poruchy kůže a podkožní tkáně <i>Méně časté:</i> Dermatitida ^a Vyrážka ^a Kopřivka ^a Ekzém ^a	< 1% < 1% < 1% < 1%	< 1% < 1% < 1% 0%	1% < 1% < 1% < 1%	1% < 1% < 1% < 1%

Třídy orgánových systémů Kategorie četnosti Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Prevence	
	Oseltamivir 75 mg 2x denně (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg 1x denně (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté:				
Závrať	2 %	3 %	2 %	2 %
Únava	1 %	1 %	8 %	8 %
Bolest	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Nežádoucí účinky zjištěné během postmarketingového sledování. Byly též hlášené ve shromážděných klinických studiích s incidencí udanou ve výše uvedené tabulce.

^c Jedinci, kteří měli izolovanou nauzeu; vyloučení jedinci, kteří měli nauzeu společně se zvracením.

^d Rozdíl mezi skupinou užívající placebo a oseltamivir byl statisticky významný.

Léčba a prevence chřipky u dětí:

Níže uvedená tabulka udává nejčastější nežádoucí účinky z pediatrických klinických studií.

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 1\%$ ve skupině s oseltamivirem v léčebných studiích a $\geq 10\%$ ve skupině s oseltamivirem v profylaktických studiích) u dětí

Třídy orgánových systémů Kategorie četnosti Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Léčba	Prevence ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg 2x denně (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 99)
Infekce a infestace Časté:				
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitída	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchitída	2 %	2 %	2 %	0 %
Mesotitída	9 %	11 %	1 %	2 %
Poruchy krve a lymfatického systému Časté:				
Lymphadenopatie	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:				
Astma (včetně zhoršení)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxe	3 %	3 %	1 %	1 %
Gastrointestinální poruchy Velmi časté:				
Zvracení	15 %	9 %	20 %	10 %
Průjem	10 %	11 %	3 %	1 %
Časté:				
Nauzea	3 %	4 %	6 %	4 %
Bolest břicha	5 %	4 %	2 %	1 %
Poruchy oka Časté:				
Konjunktivitída	1 %	< 1 %	0 %	0 %

Třídy orgánových systémů <i>Kategorie četnosti</i> Nežádoucí účinek	Procento pacientů udávajících nežádoucí účinek			
	Léčba		Léčba	Prevence ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg 2x denně (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 až 75 mg ^b (n = 99)
Poruchy ucha a labyrintu <i>Časté:</i> Porucha sluchu ^c Porucha bubínku	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Poruchy kůže a podkožní tkáň <i>Časté:</i> Dermatitida	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Preventivní studie neobsahovala placebovou větev, tj. jedná se o nekontrolovanou studii.

^b Dávkování podle tělesné hmotnosti (viz. bod 4.2).

^c Pacienti udávající bolesti ucha.

Obecně byl profil nežádoucích účinků u dětí s již existujícím astma bronchiale kvalitativně podobný jako u jinak zdravých dětí.

Další údaje postmarketingového sledování o vybraných závažných nežádoucích účincích:

Poruchy imunitního systému

Četnost není známa: hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické/anafylaktoidní reakce.

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Četnost není známa: chřipka může být spojena s různými druhy neurologických příznaků a symptomů týkajících se chování, které mohou zahrnovat nežádoucí účinky jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech mající za následek fatální konec. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při rozvoji encefalitidy nebo encefalopatie, ale též bez zjevného závažného onemocnění.

U pacientů s chřipkou, kteří užívali Tamiflu, existují postmarketingové záznamy o křečích a deliriu (včetně příznaků jako jsou změněná hladina vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitace, úzkost, noční můry), velmi vzácně vedoucích k náhodným zraněním nebo fatálním koncům. Tyto nežádoucí účinky byly v první řadě zaznamenány u pediatrických a adolescentních pacientů a často měly náhlý začátek a rychlý rozvoj. Podíl Tamiflu na těchto nežádoucích účincích není znám. Podobné neuropsychiatrické nežádoucí účinky byly také zaznamenány u pacientů s chřipkou, kteří neužívali Tamiflu.

Poruchy oka

Četnost není známa: poruchy zraku.

Srdeční poruchy

Četnost není známa: srdeční arytmie.

Gastrointestinální poruchy

Četnost není známa: gastrointestinální krvácení a hemoragická kolitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Četnost není známa: poruchy hepatobiliárního systému, včetně hepatitidy a zvýšení jaterních enzymů u pacientů s onemocněním podobným chřipce. Tyto případy zahrnovaly i fatální fulminantní hepatitidu/jaterní selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Četnost není známa: závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnson syndromu, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme a angioneurotický edém.

Další informace pro speciální populační skupiny:

Děti mladší než jeden rok

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

Zde nebyly žádné klinicky významné rozdíly bezpečnosti u starších pacientů, kteří dostávali oseltamivir nebo placebo ve srovnání s dospělou populací ve věku do 65 let.

Pacienti s chronickým onemocněním srdce a/nebo s chronickým respiračním onemocněním

Profil nežádoucích příhod u dospívajících a pacientů s chronickým onemocněním srdce a/nebo chronickým respiračním onemocněním byl kvalitativně podobný profilu u zdravých mladých dospělých.

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním. Předpokládaným projevem akutního předávkování by měla být nauzea, v některých případech doprovázená zvracením, a závratě. Pacienti by měli přerušit léčbu v případě předávkování. Není známo žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotikum 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 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 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.

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

Hodnoty IC₅₀ 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 IC₅₀ u izolátů chřipky typu B, dosahující až hodnot mediánu 8,5 nM, byly zjištěny v rámci publikovaných klinických studií.

Snížená citlivost virové neuraminidázy

V souvislosti s použitím přípravku Tamiflu nebyl v klinických studiích zjištěn žádný náznak lékové rezistence po léčbě chřipkového onemocnění (7 dní), po podávání přípravku při prevenci v domácnostech (10 dní) a při sezónní prevenci chřipky (42 dní).

Riziko vzniku virů chřipky se sníženou vnímavostí 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 adolescenti	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 .

Rychlost vzniku rezistence může být vyšší ve věkových skupinách s nejmladšími pacienty a u pacientů s imunosupresí. 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 (včetně těch, které byly zjištěny ve variantách H5N1).

U nemocných, kteří dle uváděných informací nebyli vystaveni oseltamiviru, byly detekovány přirozeně se vyskytující mutace viru chřipky A/H1N1 spojované se sníženou *in vitro* citlivostí k oseltamiviru. Míra snížení citlivosti k oseltamiviru a prevalence takových virů se zdá být odlišná sezónně a geograficky.

Léčba chřipkové infekce

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 mladiství 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 mladistvých 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 (≥ 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 FEV₁ zvýšila o 10,8 % ve skupině léčené oseltamivirem ve srovnání s hodnotou 4,7 % ($p = 0,0148$) ve skupině na placebo.

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 kontaktu 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 domácnosti 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 6/250 (1,2 %) případů ve skupině léčené oseltamivirem (76% pokles [9 % CI 1,6-5,7; p = 0,0006]) v době propuknutí chřipky v populaci. Hodnota NNT v této studii byla 28 (9 %, 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).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 %).

Metabolismus

Oseltamivir je extenzivně přeměňován na oseltamivir karboxylát esterázami lokalizovanými převážně v játrech. Oseltamivir ani jeho účinný metabolit nejsou substrátem ani inhibítorem nejvýznamnějších izoform 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.

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 nepřímě 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).

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 mladých pacientů 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 snášenlivosti nejsou požadovány úpravy dávkování u starších pacientů, s výjimkou pacientů s výrazným zhoršením (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) renálních funkcí (viz bod 4.2).

Děti

Děti ve věku 1 roku a starší: Farmakokinetika oseltamiviru byla vyhodnocena u dětí 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 starších 12 let je podobná farmakokinetice u dospělých osob.

Děti mladší 12 měsíců: Omezené farmakokinetické a bezpečnostní údaje jsou k dispozici pro děti mladší než 2 roky. Byly provedeny farmakokinetické modely za použití těchto dat spolu s údaji z klinických studií u dospělých a dětí starších než 1 rok. Výsledky ukazují, že dávkování 3 mg/kg 2x denně u dětí ve věku 3 až 12 měsíců a 2,5 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku mezi 1 až 3 měsíci zabezpečuje podobnou expozici léku, jaká se potvrdila jako klinicky účinná u dospělých a dětí ve věku > 1 rok (viz body 4.1 a 4.2). V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu u dětí mladších než 1 měsíc.

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 expozicemi 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 velmi vysoké jednotlivé perorální dávky oseltamivir-fosfátu nemají na dospělé potkany žádné 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

Prášek pro přípravu perorální suspenze:

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 u prášku pro přípravu perorální suspenze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po naředění uchovávejte suspenzi buď při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu 10 dní nebo v chladničce (2–8 °C) po dobu 17 dní.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Krabička obsahuje 100 ml lahev z jantarově zbarveného skla (se šroubovacím bezpečnostním uzávěrem) s 30 g prášku pro přípravu perorální suspenze, adaptér z plastické hmoty, perorální dávkovač z plastické hmoty a odměrku z plastické hmoty. Po rozředění s 52 ml vody umožní použitelný objem perorální suspenze získat celkem 10 dávek po 75 mg oseltamiviru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

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

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 láhvi do hrdla lahve.
5. Uzavřete pevně lahev uzávěrem (na vrchní část adaptéru lahve). Tento postup zaručí, že adaptér je na láhvi umístěn ve správné poloze.

Tamiflu prášek pro přípravu suspenze je po naředění opalescentní suspenze bílé až světle nažloutlé barvy.

Všechny nepoužitý 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 prodloužení registrace: 20. června 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agenty (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

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 REGISTRACE

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

• DALŠÍ PODMÍNKY

Držitel rozhodnutí o registraci bude i nadále každý rok předkládat periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (s uzávěrkou 21.září), nespecifikuje-li Výbor pro humánní léčivé přípravky jinak.

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky pro Systémy řízení rizik pro humánní léčivé přípravky by měl být aktualizovaný Plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Navíc má být aktualizovaný Plán řízení rizik předkládán:

- V případě, že je obdržena informace, která může ovlivnit bezpečnostní specifikaci, plán farmakovigilance plán nebo činnosti za účelem minimalizace rizik.
- Do 60 dní od dosažení důležitých (z hlediska farmakovigilance nebo minimalizace rizika) milníků.
- Na žádost EMEA.

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 POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled 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 TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, 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 POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled 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 TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, 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 POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled 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 TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, 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 12 mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze
Oseltamivirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 lahev s 30 g prášku pro přípravu perorální suspenze obsahuje 900 mg oseltamivirum. Výsledný objem lahve po naředění s 52 ml vody je 75 ml. Jeden ml suspenze po naředění obsahuje 12 mg oseltamivirum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také sorbitol a natrium-benzoát.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST 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

Pro perorální podání po naředění
Před použitím dobře protřepejte lahev
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci včetně informace týkající se přípravy

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled 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 naředění uchovávejte suspenzi buď při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu 10 dní nebo v chladničce (2–8 °C) po dobu 17 dní.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, 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 je 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(Y) PODÁNÍ**

Tamiflu 12 mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze
Oseltamivirum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro perorální podání po naředění
Před použitím dobře protřepejte lahev
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci včetně informace týkající se přípravy

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také sorbitol a natrium-benzoát

7. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

8. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C
Po naředění uchovávejte suspenzi buď pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu 10 dní nebo v chladničce (2–8 °C) po dobu 17 dní.

9. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Tamiflu 30 mg tvrdé tobolky Oseltamivirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci předtím, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento lék byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- 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.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tamiflu užívat
3. Jak se Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TAMIFLU A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

- Přípravek Tamiflu Vám byl předepsán k léčbě nebo prevenci chřipky.
- Tamiflu patří do skupiny léků, které se nazývají „inhibitory neuraminidázy“. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla a tak pomáhají zmírnit příznaky, které jsou přímým následkem virové infekce, nebo jim předejít.
- Chřipka je infekční onemocnění vyvolané chřipkovým virem. Příznaky (symptomy) chřipky zahrnují náhlý vznik horečky (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a často extrémní únavu. Tyto symptomy mohou být také často způsobeny jinou infekcí než chřipkou. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejích každoročních nástupů (epidemií) v době, kdy viry chřipky jsou široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou tyto symptomy většinou vyvolány jiným druhem infekce nebo onemocněním.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE TAMIFLU UŽÍVAT

Neužívejte Tamiflu

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na oseltamivir nebo kteroukoli další složku přípravku Tamiflu.

Zvláštní opatření při použití Tamiflu je zapotřebí

Dříve než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že:

- jste alergičtí na nějaké jiné léky
- trpíte onemocněním ledvin.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Tamiflu může být užíván spolu s paracetamolem, ibuprofenem nebo kyselinou acetylsalicylovou (Aspirin). Nepředpokládá se, že by přípravek Tamiflu ovlivňoval účinnost jakéhokoli dalšího léku.

Existují jakékoli interakce s vakcínou proti chřipce?

Přípravek Tamiflu není náhradou očkování proti chřipce. Přípravek Tamiflu účinnost chřipkové vakcíny neovlivní. Přípravek Tamiflu Vám může být předepsán i v případě, že jste byl(a) očkovan(a) proti chřipce.

Užívání Tamiflu s jídlem a pitím

Spolkněte Tamiflu s vodou. Přípravek Tamiflu může být užíván s jídlem nebo bez jídla, ale je doporučeno užívat Tamiflu s jídlem, aby se snížila možnost vzniku pocitů nevolnosti nebo nevolnosti (nucení na zvracení nebo zvracení).

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Proto musíte lékaře informovat v případě, že jste 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.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnosti řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE TAMIFLU UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Tamiflu přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(a), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užijte Tamiflu v co nejkratší možné době po obdržení receptu, protože to pomůže zpomalit šíření chřipkového viru ve Vašem těle.

Spolkněte celou tobolku přípravku Tamiflu s vodou. Tobolky před užitím nerozlamujte ani nežvýkejte.

Obvyklá dávka přípravku je:

Léčba

➤ **Mladiství (13 až 17 let) a dospělí:** Tobolky o síle 30 mg nebo 45 mg mohou být užívány dospělými a dospívajícími jako alternativa k tobolkám o síle 75 mg.

Pro léčbu chřipky užijte jednu 30 mg a jednu 45 mg tobolku co nejdříve potom, co obdržíte recept, a potom užívejte jednu 30 mg tobolku a jednu 45 mg tobolku dvakrát denně (obvykle vyhovuje užít jednu 30 mg tobolku a jednu 45 mg tobolku ráno a jednu 30 mg a jednu 45 mg večer po dobu pěti dnů). Je důležité ukončit celý pětidenní cyklus léčby, a to i v případě, že se brzy začnete cítit lépe.

➤ **Děti ve věku 1 roku a starší a děti ve věku od 2 do 12 let :** Místo tobolek lze použít Tamiflu perorální suspenzi

Děti, jejichž hmotnost je více než 40 kg a které mohou polykat tobolky, mohou užívat Tamiflu tobolky v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů.

Dítěti musíte dát takové množství tobolek, jaké předepsal Váš lékař.

Běžné dávkování pro léčbu chřipky u dětí závisí na tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže).

Děti ve věku 1 roku a starší:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka na 5 dní (Léčba)
Méně nebo rovna 15 kg	30 mg dvakrát denně
Více než 15 kg až do 23 kg	45 mg dvakrát denně
Více než 23 kg až do 40 kg	60 mg dvakrát denně
Více než 40 kg	75 mg dvakrát denně (75 mg je tvořeno 30 mg dávkou plus 45 mg dávkou)

➤ Děti mladší než 12 měsíců: Omezené farmakokinetické a bezpečnostní údaje jsou k dispozici pro děti mladší než 2 roky. Byly provedeny farmakokinetické modely za použití těchto dat spolu s údaji z klinických studií u dospělých a dětí starších než 1 rok. Výsledky ukazují, že dávkování 3 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku 3 až 12 měsíců a 2,5 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku mezi 1 až 3 měsíci zabezpečuje podobnou expozici léku, jaká se potvrdila jako klinicky účinná u dospělých a dětí starších než 1 rok (viz níže tabulka doporučeného dávkování v závislosti na hmotnosti). V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu u pacientů mladších než 1 měsíc.

Věk	Doporučená dávka na 5 dnů (Léčba)
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg dvakrát denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg dvakrát denně
0 až 1 měsíc	2 mg/kg dvakrát denně

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Prevence

Přípravek Tamiflu může být také užíván pro prevenci chřipky po setkání s infikovaným jedincem, např. se členy rodiny.

➤ Mladiství (13 až 17 let) a dospělí:

Tobolky o síle 30 mg nebo 45 mg mohou být užívány dospělými a dospívajícími jako alternativa k tobolkám o síle 75 mg. Tamiflu užívejte jednou denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je užít tuto dávku ráno spolu se snídaní.

➤ Děti ve věku od 1 roku a starší a děti ve věku od 2 do 12 let: Lze použít Tamiflu perorální suspenzi namísto tobolek.

Běžné dávkování pro prevenci chřipky u dětí závisí na tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže):

Děti ve věku 1 roku a starší:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka na 10 dní (Prevence)
Méně nebo rovna 15 kg	30 mg jednou denně
Více než 15 kg až do 23 kg	45 mg jednou denně
Více než 23 kg až do 40 kg	60 mg jednou denně
Více než 40 kg	75 mg jednou denně (75 mg je tvořeno 30 mg dávkou plus 45 mg dávkou)

Lékař Vám doporučí potřebnou délku užívání přípravku Tamiflu v případě, že je předepsán pro prevenci chřipky.

➤ Děti mladší než 12 měsíců: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí starších než 1 rok a dospělých, které naznačují, že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro prevenci u dětí mladších než 1 rok:

Věk	Doporučená dávka na 10 dnů (Prevence)
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg jenou denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg jednou denně
0 až 1 měsíc	2 mg/kg jednou denně

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Pokud není přípravek Tamiflu perorální suspenze dostupný

Pokud nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tobolky, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu pomocí otevření tobolky a vyprázdnění obsahu tobolky do přiměřeného, malého množství (maximálně 1 čajová lžička) slazeného pokrmu, jako jsou sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako karamelová nebo čokoládová poleva), k překrytí jeho hořké chuti. Směs by měla být promíchána a celý obsah podán pacientovi. Směs musí být spolknuta okamžitě po její přípravě.

Příprava dávek Tamiflu pro děti mladší než 1 rok – 30 mg tobolky

Děti, jejichž hmotnost je 10 kg nebo nižší, potřebují Tamiflu v dávce 30 mg nebo nižší. K přípravě dávky Tamiflu pro takovéto děti, budete potřebovat otevřít tobolku Tamiflu a smíchat prášek z tobolky s vodou a s jídlem.

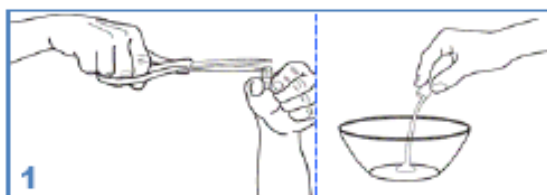
Budete potřebovat:

1. Jednu 30 mg tobolku Tamiflu
2. Dávkovací tabulku k určení správného množství dávky (viz tabulka dávkování Tamiflu pod bodem 3 v následujícím odstavci níže)
3. Nůžky
4. Dvě malé misky pro jedno dítě (použijte pro každé dítě oddělený pár misek)
5. Jednu 3 ml (tři mililitry) stříkačku pro perorální podání, která má měřítko po 0,1 ml (jedné desetíně mililitru)
6. Jednu vhodnou dávkovací stříkačku pro perorální podání, která má měřítko po 0,1 ml (jedné desetíně mililitru). Požádejte lékárníka o poskytnutí správné stříkačky (1 ml, 2 ml nebo 3 ml)
7. Jednu čajovou lžičku
8. Jeden z následujících pokrmů k překrytí hořké chuti prášku Tamiflu:
 - sladká voda (pokud chcete použít sladkou vodu, připravte si tuto směs nyní do oddělené misky nebo hrnku. Smíchejte jednu čajovou lžičku vody se třemi čtvrtinami [3/4] čajové lžičky cukru)
 - čokoládový sirup
 - třešňový sirup
 - dezertní poleva, jako je karamelová nebo čokoládová poleva


Příprava směsi Tamiflu 10 mg/ml pro děti mladší než 1 rok – 30 mg tobolky

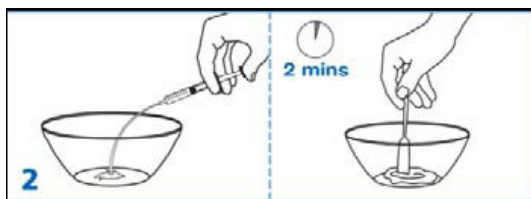
Tyto instrukce ukazují, jak připravit jednu dávku Tamiflu k okamžitému užití.

1. Opatrně otevřete JEDNU 30 mg tobolku Tamiflu nad první malou miskou. Při otvírání držte tobolku svisle a odstříhnete kulatý svršek nůžkami (viz doprovodný obrázek). Vysypejte veškerý prášek do misky. Zacházejte s práškem opatrně, protože může podráždit pokožku nebo oči.



2. Postupujte podle schématu níže. Vezměte 3 ml dávkovací stříkačku k odměření 3,0 ml vody a přidejte ji k prášku v misce. *Míchejte po dobu přibližně 2 minut.*

Tamiflu tobolka	Množství přidané vody
JEDNA 30 mg tobolka 	3,0 ml (tři mililitry)



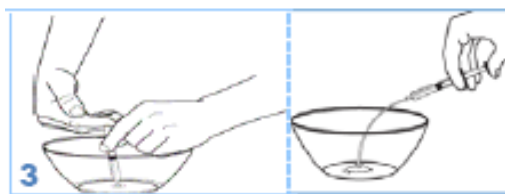
3. Postupujte podle tabulky níže. Vyhledejte tělesnou hmotnost dítěte na levé straně tabulky a poté se podívejte do příslušného sloupce na pravé straně tabulky a zjistíte odpovídající množství směsi Tamiflu prášku s vodou, které nasajete do dávkovací stříkačky. Nasajte do dávkovací stříkačky odpovídající množství směsi prášku s vodou z první malé misky a poté opatrně vystříknete obsah dávkovací stříkačky do druhé misky.

Tabulka dávkování Tamiflu u dětí ve věku 1 až 12 měsíců:

Hmotnost (zaokrouhlete na nejbližší 0,5 kg)	Požadovaná dávka Tamiflu	Množství směsi prášku Tamiflu s vodou, které má být nasáto do dávkovací stříkačky
4 kg	10 mg	1,00 ml
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml
5 kg	12,5 mg	1,30 ml
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml
6 kg	15 mg	1,50 ml
7 kg	21mg	2,10 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml
≥ 10 kg	30 mg	3,00 ml

Tabulka dávkování Tamiflu u dětí mladších než 1 měsíc:

Hmotnost (zaokrouhlete na nejbližší 0,5 kg)	Požadovaná dávka Tamiflu	Množství směsi prášku Tamiflu s vodou, které má být nasáto do dávkovací stříkačky
3 kg	6 mg	0,60 ml
3,5 kg	7 mg	0,70 ml
4 kg	8 mg	0,80 ml
4,5 kg	9 mg	0,90 ml



4. Přidejte malé množství jednoho ze sladkých pokrmů (nedávejte více než jednu čajovou lžičku) do druhé misky. Sladký pokrm překryje hořkou chuť směsi prášku s vodou.



5. Sladký pokrm se směsí prášku s vodou dobře promíchejte.



6. Podejte veškerý obsah druhé misky (sladký pokrm se směsí prášku s vodou) dítěti.
7. Dejte dítěti vhodnou tekutinu, aby směs zapilo.
8. Veškerou nepoužitou směs prášku s vodou z první misky vyhoďte.

(Poznámka: Obsah tobolky se nemusí rozpustit celý. Nedělejte si starosti ohledně nerozpuštěného materiálu, jsou to pomocné (neaktivní) složky přípravku.)

Jestliže jste užil(a) více Tamiflu, než jste měl(a)

Vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Tamiflu

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Tamiflu

Ukončení podávání přípravku Tamiflu před poradou s lékařem nevede k nežádoucím účinkům. Pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, může dojít ke znovuobjevení příznaků chřipky.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Tamiflu nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- Časté nežádoucí účinky Tamiflu

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou nucení na zvracení, zvracení, průjem, bolest břicha a bolest hlavy. 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.

- Méně časté nežádoucí účinky Tamiflu

Dospělí a mladiství (děti ve věku 13 let a starší)

Dalšími méně častými nežádoucími účinky, které také mohou být způsobeny samotným onemocněním chřipkou, jsou pocity plnosti nadbříšku, krvácení do trávicího traktu, zánět průdušek, zánět horních cest dýchacích, závratě, únavnost, poruchy spánku, kožní reakce, lehké až těžké poruchy jaterních funkcí, poruchy zraku a poruchy srdečního rytmu.

Chřipka může být spojena s různými druhy neurologických příznaků a symptomů týkajících se chování, které mohou zahrnovat nežádoucí účinky jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech mající za následek fatální konec. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při rozvoji encefalitidy nebo encefalopatie, ale též bez zjevného závažného onemocnění.

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny nežádoucí účinky jako křeče a delirium (včetně příznaků jako jsou změněná hladina vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitace, úzkost, noční můry), velmi vzácně vedoucí k náhodným zraněním, v některých případech se smrtelným koncem. Tyto nežádoucí účinky byly v první řadě zaznamenány u dětí a dospívajících a často měly náhlý začátek a rychlý rozvoj. Podíl Tamiflu na těchto nežádoucích účincích není znám. Podobné neuropsychiatrické nežádoucí účinky byly také zaznamenány u pacientů s chřipkou, kteří neužívali Tamiflu.

Děti (ve věku 1 až 12 let)

Dalšími méně častými nežádoucími účinky, které také mohou být způsobeny samotným onemocněním chřipkou, jsou zánět ucha, zánět plic, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, zhoršení existujícího onemocnění astmatem, krvácení z nosu, jiná onemocnění ucha, kožní záněty, zduření lymfatických uzlin, zánět spojivek, poruchy zraku a poruchy srdečního rytmu.

Děti (ve věku 6 až 12 měsíců)

Hlášené nežádoucí účinky při užívání přípravku Tamiflu podávaného dětem ve věku od 6 do 12 měsíců na léčbu chřipky jsou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (1 rok a starší). Prosím, přečtěte si pro informaci text ve výše uvedeném bodě.

Děti (ve věku 0 až 6 měsíců)

Hlášené nežádoucí účinky při užívání přípravku Tamiflu podávaného dětem ve věku od 1 do 6 měsíců na léčbu chřipky jsou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u dětí ve věku 6 až 12 měsíců a starších dětí (1 rok a starší). Nejsou k dispozici údaje týkající se podávání Tamiflu dětem mladším než 1 měsíc. Prosím, přečtěte si pro informaci text ve výše uvedeném bodě.

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě často nemocní, informujte o tom lékaře. Také byste měli informovat lékaře v případě, že se symptomy chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka.

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.

5. JAK TAMIFLU UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Tamiflu obsahuje

- Léčivou látkou je oseltamivir-fosfát (jedna tvrdá tobolka obsahuje 30 mg oseltamiviru)
- Pomocné látky 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 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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2362718

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 schválena {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Tamiflu 45 mg tvrdé tobolky Oseltamivirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci předtím, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento lék byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- 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.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tamiflu užívat
3. Jak se Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TAMIFLU A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

- Přípravek Tamiflu Vám byl předepsán k léčbě nebo prevenci chřipky.
- Tamiflu patří do skupiny léků, které se nazývají „inhibitory neuraminidázy“. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla a tak pomáhají zmírnit příznaky, které jsou přímým následkem virové infekce, nebo jim předejít.
- Chřipka je infekční onemocnění vyvolané chřipkovým virem. Příznaky (symptomy) chřipky zahrnují náhlý vznik horečky (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a často extrémní únavu. Tyto symptomy mohou být také často způsobeny jinou infekcí než chřipkou. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejích každoročních nástupů (epidemií) v době, kdy viry chřipky jsou široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou tyto symptomy většinou vyvolány jiným druhem infekce nebo onemocněním.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE TAMIFLU UŽÍVAT

Neužívejte Tamiflu

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na oseltamivir nebo kteroukoli další složku přípravku Tamiflu.

Zvláštní opatření při použití Tamiflu je zapotřebí

Dříve než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že:

- jste alergičtí na nějaké jiné léky
- trpíte onemocněním ledvin.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Tamiflu může být užíván spolu s paracetamolem, ibuprofenem nebo kyselinou acetylsalicylovou (Aspirin). Nepředpokládá se, že by přípravek Tamiflu ovlivňoval účinnost jakéhokoli dalšího léku.

Existují jakékoli interakce s vakcínou proti chřipce?

Přípravek Tamiflu není náhradou očkování proti chřipce. Přípravek Tamiflu účinnost chřipkové vakcíny neovlivní. Přípravek Tamiflu Vám může být předepsán i v případě, že jste byl(a) očkovan(a) proti chřipce.

Užívání Tamiflu s jídlem a pitím

Spolkněte Tamiflu s vodou. Přípravek Tamiflu může být užíván s jídlem nebo bez jídla, ale je doporučeno užívat Tamiflu s jídlem, aby se snížila možnost vzniku pocitů nevolnosti nebo nevolnosti (nucení na zvracení nebo zvracení).

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Proto musíte lékaře informovat v případě, že jste 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.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnosti řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE TAMIFLU UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Tamiflu přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(a), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užijte Tamiflu v co nejkratší možné době po obdržení receptu, protože to pomůže zpomalit šíření chřipkového viru ve Vašem těle.

Spolkněte celou tobolku přípravku Tamiflu s vodou. Tobolky před užitím nerozlamujte ani nežvýkejte.

Obvyklá dávka přípravku je:

Léčba

➤ Mladiství (13 až 17 let) a dospělí:

Tobolky o síle 30 mg nebo 45 mg mohou být užívány dospělými a dospívajícími jako alternativa k tobolkám o síle 75 mg. Pro léčbu chřipky užijte jednu 30 mg a jednu 45 mg tobolku co nejdříve potom, co obdržíte recept, a potom užívejte jednu 30 mg tobolku a jednu 45 mg tobolku dvakrát denně (obvykle vyhovuje užít jednu 30 mg tobolku a jednu 45 mg tobolku ráno a jednu 30 mg a jednu 45 mg večer po dobu pěti dnů). Je důležité ukončit celý pětidenní cyklus léčby, a to i v případě, že se brzy začnete cítit lépe.

➤ Děti ve věku 1 roku a starší a děti ve věku od 2 do 12 let : Místo tobolek lze použít Tamiflu perorální suspenzi

Děti, jejichž hmotnost je více než 40 kg a které mohou polykat tobolky, mohou užívat Tamiflu tobolky v dávce 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů.

Dítěti musíte dát takové množství tobolek, jaké předepsal Váš lékař.

Běžné dávkování pro léčbu chřipky u dětí závisí na tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže).

Děti ve věku 1 rok a starší:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka na 5 dní (Léčba)
Méně nebo rovna 15 kg	30 mg dvakrát denně
Více než 15 kg až do 23 kg	45 mg dvakrát denně
Více než 23 kg až do 40 kg	60 mg dvakrát denně
Více než 40 kg	75 mg dvakrát denně (75 mg je tvořeno 30 mg dávkou plus 45 mg dávkou)

➤ Děti mladší než 12 měsíců: Omezené farmakokinetické a bezpečnostní údaje jsou k dispozici pro děti mladší než 2 roky. Byly provedeny farmakokinetické modely za použití těchto dat spolu s údaji z klinických studií u dospělých a dětí starších než 1 rok. Výsledky ukazují, že dávkování 3 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku 3 až 12 měsíců a 2,5 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku mezi 1 až 3 měsíci zabezpečuje podobnou expozici léku, jaká se potvrdila jako klinicky účinná u dospělých a dětí starších než 1 rok (viz níže tabulka doporučeného dávkování v závislosti na hmotnosti). V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu u pacientů mladších než 1 měsíc.

Věk	Doporučená dávka na 5 dnů (Léčba)
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg dvakrát denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg dvakrát denně
0 až 1 měsíc	2 mg/kg dvakrát denně

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Prevence

Přípravek Tamiflu může být také užíván pro prevenci chřipky po setkání s infikovaným jedincem, např. se členy rodiny.

➤ Mladiství (13 až 17 let) a dospělí:

Tobolky o síle 30 mg nebo 45 mg mohou být užívány dospělými a dospívajícími jako alternativa k tobolkám o síle 75 mg. Tamiflu užívejte jednou denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je užít tuto dávku ráno spolu se snídaní.

➤ Děti ve věku od 1 roku a starší a děti ve věku od 2 do 12 let: Lze použít Tamiflu perorální suspenzi namísto tobolek.

Běžné dávkování pro prevenci chřipky u dětí závisí na tělesné hmotnosti dítěte (viz tabulka níže):

Děti ve věku 1 rok a starší:

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka na 10 dní (Prevence)
Méně nebo rovna 15 kg	30 mg jednou denně
Více než 15 kg až do 23 kg	45 mg jednou denně
Více než 23 kg až do 40 kg	60 mg jednou denně
Více než 40 kg	75 mg jednou denně (75 mg je tvořeno 30 mg dávkou plus 45 mg dávkou)

Lékař Vám doporučí potřebnou délku užívání přípravku Tamiflu v případě, že je předepsán pro prevenci chřipky.

➤ Děti mladší než 12 měsíců: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí starších než 1 rok a dospělých, které naznačují že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro prevenci u dětí mladších než 1 rok:

Věk	Doporučená dávka na 10 dnů (Prevence)
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg jenou denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg jednou denně
0 až 1 měsíc	2 mg/kg jednou denně

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Pokud není přípravek Tamiflu perorální suspenze dostupný

Pokud nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tobolky, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu pomocí otevření tobolky a vyprázdnění obsahu tobolky do přiměřeného, malého množství (maximálně 1 čajová lžička) slazeného pokrmu, jako jsou sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní poleva (jako karamelová nebo čokoládová poleva), k překrytí jeho hořké chuti. Směs by měla být promíchána a celý obsah podán pacientovi. Směs musí být spolknuta okamžitě po její přípravě.

Příprava dávek Tamiflu pro děti mladší než 1 rok – 45 mg tobolky

Děti, jejichž hmotnost je 10 kg nebo nižší, potřebují Tamiflu v dávce 30 mg nebo nižší. K přípravě dávky Tamiflu pro takovéto děti budete potřebovat otevřít tobolku Tamiflu a smíchat prášek z tobolky s vodou a s jídlem.

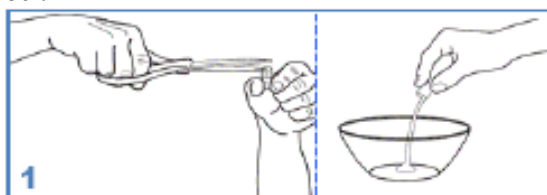
Budete potřebovat:

1. Jednu 45 mg tobolku Tamiflu
2. Dávkovací tabulku k určení správného množství dávky (viz tabulka dávkování Tamiflu pod bodem 3 v následujícím odstavci níže)
3. Nůžky
4. Dvě malé misky pro jedno dítě (použijte pro každé dítě oddělený pár misek)
5. Jednu 5 ml (pět mililitrů) stříkačku pro perorální podání, která má měřítko po 0,2 ml (dvou desetínách mililitru)
6. Jednu vhodnou dávkovací stříkačku pro perorální podání, která má měřítko po 0,1 ml (jedné desetíně mililitru). Požádejte lékárníka o poskytnutí správné stříkačky (1 ml, 2 ml nebo 3 ml)
7. Jednu čajovou lžičku
8. Jeden z následujících pokrmů k překrytí hořké chuti prášku Tamiflu:
 - sladká voda (pokud chcete použít sladkou vodu, připravte si tuto směs nyní do oddělené misky nebo hrnku. Smíchejte jednu čajovou lžičku vody se třemi čtvrtinami [3/4] čajové lžičky cukru)
 - čokoládový sirup
 - třešňový sirup
 - dezertní poleva, jako je karamelová nebo čokoládová poleva


Příprava směsi Tamiflu pro děti mladší než 1 rok – 45 mg tobolky

Tyto instrukce ukazují, jak připravit jednu dávku Tamiflu k okamžitému užití.

1. Opatrně otevřete JEDNU 45 mg tobolku Tamiflu nad první malou miskou. Při otvírání držte tobolku svisle a odstříhnete kulatý svršek nůžkami (viz doprovodný obrázek). Vysypejte veškerý prášek do misky. Zacházejte s práškem opatrně, protože může podráždit pokožku nebo oči.



2. Postupujte podle schématu níže. Vezměte 5 ml stříkačku k odměření 4,5 ml vody a přidejte ji k prášku v misce. *Míchejte po dobu přibližně 2 minut.*

Tamiflu tobolka	Množství přidané vody
JEDNA 45 mg tobolka 	4,5 ml (čtyři a půl mililitru)



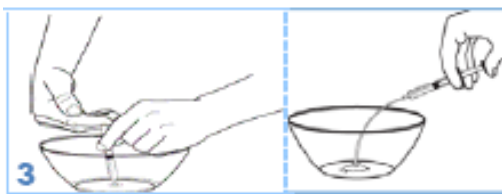
3. Postupujte podle tabulky níže. Vyhledejte tělesnou hmotnost dítěte na levé straně tabulky a poté se podívejte do příslušného sloupce na pravé straně tabulky a zjistíte odpovídající množství směsi Tamiflu prášku s vodou, které nasajete do stříkačky. Nasajte do stříkačky odpovídající množství směsi prášku s vodou z první malé misky a poté opatrně vystříknete obsah stříkačky do druhé misky.

Tabulka dávkování Tamiflu u dětí ve věku 1 až 12 měsíců:

Hmotnost (zaokrouhlete na nejbližší 0,5 kg)	Požadovaná dávka Tamiflu	Množství směsi prášku Tamiflu s vodou, které má být nasáto do dávkovací stříkačky
4 kg	10 mg	1,00 ml
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml
5 kg	12,5 mg	1,30 ml
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml
6 kg	15 mg	1,50 ml
7 kg	21mg	2,10 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml
≥ 10 kg	30 mg	3,00 ml

Tabulka dávkování Tamiflu u dětí mladších než 1 měsíc:

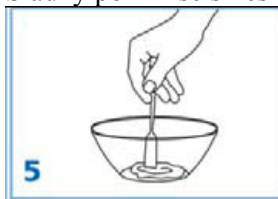
Hmotnost (zaokrouhlete na nejbližší 0,5 kg)	Požadovaná dávka Tamiflu	Množství směsi prášku Tamiflu s vodou, které má být nasáto do dávkovací stříkačky
3 kg	6 mg	0,60 ml
3,5 kg	7 mg	0,70 ml
4 kg	8 mg	0,80 ml
4,5 kg	9 mg	0,90 ml



4. Přidejte malé množství jednoho ze sladkých pokrmů (nedávejte více než jednu čajovou lžičku) do druhé misky. Sladký pokrm překryje hořkou chuť směsi prášku s vodou.



5. Sladký pokrm se směsí prášku s vodou dobře promíchejte.



6. Podejte veškerý obsah druhé misky (sladký pokrm se směsí prášku s vodou) dítěti.
7. Dejte dítěti vhodnou tekutinu, aby směs zapilo.
8. Veškerou nepoužitou směs prášku s vodou z první misky vyhoďte.

(Poznámka: Obsah tobolky se nemusí rozpustit celý. Nedělejte si starosti ohledně nerozpuštěného materiálu, jsou to pomocné (neaktivní) složky přípravku.)

Jestliže jste užil(a) více Tamiflu, než jste měl(a)

Vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Tamiflu

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Tamiflu

Ukončení podávání přípravku Tamiflu před poradou s lékařem nevede k nežádoucím účinkům. Pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, může dojít ke znovuobjevení příznaků chřipky.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Tamiflu nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- Časté nežádoucí účinky Tamiflu

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou nucení na zvracení, zvracení, průjem, bolest břicha a bolest hlavy. 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.

- Méně časté nežádoucí účinky Tamiflu

Dospělí a mladiství (děti ve věku 13 let a starší)

Dalšími méně častými nežádoucími účinky, které také mohou být způsobeny samotným onemocněním chřipkou, jsou pocity plnosti nadbříšku, krvácení do trávicího traktu, zánět průdušek, zánět horních cest dýchacích, závrať, únavnost, poruchy spánku, kožní reakce, lehké až těžké poruchy jaterních funkcí, poruchy zraku a poruchy srdečního rytmu.

Chřipka může být spojena s různými druhy neurologických příznaků a symptomů týkajících se chování, které mohou zahrnovat nežádoucí účinky jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech mající za následek fatální konec. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při rozvoji encefalitidy nebo encefalopatie, ale též bez zjevného závažného onemocnění.

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny nežádoucí účinky jako křeče a delirium (včetně příznaků jako jsou změněná hladina vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitace, úzkost, noční můry), velmi vzácně vedoucí k náhodným zraněním, v některých případech se smrtelným koncem. Tyto nežádoucí účinky byly v první řadě zaznamenány u dětí a dospívajících a často měly náhlý začátek a rychlý rozvoj. Podíl Tamiflu na těchto nežádoucích účincích není znám. Podobné neuropsychiatrické nežádoucí účinky byly také zaznamenány u pacientů s chřipkou, kteří neužívali Tamiflu.

Děti (ve věku 1 až 12 let)

Dalšími méně častými nežádoucími účinky, které také mohou být způsobeny samotným onemocněním chřipkou, jsou zánět ucha, zánět plic, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, zhoršení existujícího onemocnění astmatem, krvácení z nosu, jiná onemocnění ucha, kožní záněty, zduření lymfatických uzlin, zánět spojivek, poruchy zraku a poruchy srdečního rytmu.

Děti (ve věku 6 až 12 měsíců)

Hlášené nežádoucí účinky při užívání přípravku Tamiflu podávaného dětem ve věku od 6 do 12 měsíců na léčbu chřipky jsou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (1 rok a starší). Prosím, přečtěte si pro informaci text ve výše uvedeném bodě.

Děti (ve věku 0 až 6 měsíců)

Hlášené nežádoucí účinky při užívání přípravku Tamiflu podávaného dětem ve věku od 1 do 6 měsíců na léčbu chřipky jsou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u dětí ve věku 6 až 12 měsíců a starších dětí (1 rok a starší). Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu dětem mladším než 1 měsíc. Prosím, přečtěte si pro informaci text ve výše uvedeném bodě.

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě často nemocní, informujte o tom lékaře. Také byste měli informovat lékaře v případě, že se symptomy chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka.

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.

5. JAK TAMIFLU UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Tamiflu obsahuje

- Léčivou látkou je oseltamivir-fosfát (jedna tvrdá tobolka obsahuje 45 mg oseltamiviru)
- Pomocné látky jsou:
obsah tobolky: předbobtnalý škrob, mastek, povidon, sodná sůl kroskarmelosy a natriumstearyl-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 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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 608 18 88

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2362718

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 schválena {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Tamiflu 75 mg tvrdé tobolky

Osetamivirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci předtím, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento lék byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- 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.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tamiflu užívat
3. Jak se Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tamiflu uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TAMIFLU A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

- Přípravek Tamiflu Vám byl předepsán k léčbě nebo prevenci chřipky.
- Tamiflu patří do skupiny léků, které se nazývají „inhibitory neuraminidázy“. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla a pomáhají tak zmírnit příznaky, které jsou přímým následkem virové infekce, nebo jim předejít.
- Chřipka je infekční onemocnění vyvolané chřipkovým virem. Příznaky (symptomy) chřipky zahrnují náhlý vznik horečky (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a často extrémní únavu. Tyto symptomy mohou být také často způsobeny jinou infekcí než chřipkou. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejich každoročních nástupů (epidemií) v době, kdy viry chřipky jsou široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou tyto symptomy většinou vyvolány jiným druhem infekce nebo onemocněním.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE TAMIFLU UŽÍVAT

Neužívejte Tamiflu

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na osetamivir nebo kteroukoli další složku přípravku Tamiflu.

Zvláštní opatření při použití Tamiflu je zapotřebí

Dříve než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že:

- jste alergičtí na nějaké jiné léky
- trpíte onemocněním ledvin.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Tamiflu může být užíván spolu s paracetamolem, ibuprofenem nebo kyselinou acetylsalicylovou (Aspirin). Nepředpokládá se, že by přípravek Tamiflu ovlivňoval účinnost jakéhokoli dalšího léku.

Existují jakékoli interakce s vakcínou proti chřipce?

Přípravek Tamiflu není náhradou očkování proti chřipce. Přípravek Tamiflu účinnost chřipkové vakcíny neovlivní. Přípravek Tamiflu Vám může být předepsán i v případě, že jste byl(a) očkovan(a) proti chřipce.

Užívání Tamiflu s jídlem a pitím

Spolkněte Tamiflu s vodou. Přípravek Tamiflu může být užíván s jídlem nebo bez jídla, ale je doporučeno užívat Tamiflu s jídlem, aby se snížila možnost vzniku pocitů nevolnosti nebo nevolnosti (nucení na zvracení nebo zvracení).

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Proto musíte lékaře informovat v případě, že jste 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.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnosti řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE TAMIFLU UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Tamiflu přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(a), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užijte Tamiflu v co nejkratší možné době po obdržení receptu, protože to pomůže zpomalit šíření chřipkového viru ve Vašem těle.

Spolkněte celou tobolku přípravku Tamiflu s vodou. Tobolky před užitím nerozlamujte ani nežvýkejte.

Obvyklá dávka přípravku je:

Léčba

➤ **Mladiství (13 až 17 let) a dospělí:** Pro léčbu chřipky užívejte jednu tobolku co nejdříve potom, co obdržíte recept, a potom užívejte jednu tobolku dvakrát denně (obvykle vyhovuje užít jednu tobolku ráno a jednu večer po dobu pěti dnů). Je důležité ukončit celý pětidenní cyklus léčby, a to i v případě, že se brzy začnete cítit lépe.

Dospělí a mladiství mohou místo 75 mg tobolek užívat tobolky o síle 30 mg a 45 mg.

➤ **Děti ve věku 1 roku a starší a děti ve věku od 2 do 12 let:** Místo tobolek lze použít Tamiflu perorální suspenzi nebo tobolky o síle 30 mg a 45 mg.

Děti, jejichž hmotnost je více než 40 kg a které mohou polykat tobolky, mohou užívat Tamiflu tobolky 75 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů.

➤ **Děti mladší než 12 měsíců:** Omezené farmakokinetické a bezpečnostní údaje jsou k dispozici pro děti mladší než 2 roky. Byly provedeny farmakokinetické modely za použití těchto dat spolu s údaji z klinických studií u dospělých a dětí starších než 1 rok. Výsledky ukazují, že dávkování 3 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku 3 až 12 měsíců a 2,5 mg/kg dvakrát denně u dětí ve věku mezi 1 až 3 měsíci zabezpečuje podobnou expozici léku, jaká se potvrdila jako klinicky účinná u dospělých a dětí

starších než 1 rok (viz níže tabulka doporučeného dávkování v závislosti na hmotnosti). V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu u pacientů mladších než 1 měsíc.

Věk	Doporučená dávka na 5 dnů (Léčba)
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg dvakrát denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg dvakrát denně
0 až 1 měsíc	2 mg/kg dvakrát denně

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Prevence

Přípravek Tamiflu může být také užíván pro prevenci chřipky po setkání s infikovaným jedincem, např. se členy rodiny.

➤ Mladiství (13 až 17 let) a dospělí: Pokud Tamiflu užíváte pro prevenci chřipky poté, co jste byl(a) v kontaktu s infikovaným jedincem, například členem rodiny, užívejte Tamiflu jednou denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je užít tuto dávku ráno spolu se snídaní.

➤ Děti ve věku od 1 roku a starší a děti ve věku od 2 do 12 let: Lze použít Tamiflu perorální suspenzi nebo tobolky o síle 30 mg a 45 mg.

Děti, jejichž hmotnost je více než 40 kg a které mohou polykat tobolky, mohou užívat Tamiflu tobolky 75 mg jednou denně po dobu 10 dnů.

Lékař Vám doporučí potřebnou délku užívání přípravku Tamiflu v případě, že je předepsán pro prevenci chřipky.

➤ Děti mladší než 12 měsíců: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí starších než 1 rok a dospělých, které naznačují, že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro prevenci u dětí mladších než 1 rok:

Věk	Doporučená dávka na 10 dnů (Prevence)
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg jednou denně
0 až 1 měsíc	2 mg/kg jednou denně

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Pokud není přípravek Tamiflu perorální suspenze dostupný

Pokud nastane situace, kdy není komerčně vyráběný přípravek Tamiflu perorální suspenze ihned k dispozici, mohou dospělí, dospívající a děti, kteří nejsou schopni polykat tobolky, dostávat odpovídající dávku přípravku Tamiflu pomocí otevření tobolky a vyprázdnění obsahu tobolky do přiměřeného, malého množství (maximálně 1 čajová lžička) slazeného pokrmu, jako jsou sladká voda, čokoládový sirup, třešňový sirup, dezertní polevy (jako karamelová nebo čokoládová poleva) k překrytí jeho hořké chuti. Směs by měla být promíchána a celý obsah podán pacientovi. Směs musí být spolknuta okamžitě po její přípravě.

Příprava dávek Tamiflu pro děti mladší než 1 rok – 75 mg tobolky

Děti, jejichž hmotnost je 10 kg nebo nižší, potřebují Tamiflu v dávce 30 mg nebo nižší. K přípravě dávky Tamiflu pro takovéto děti budete potřebovat otevřít tobolku Tamiflu a smíchat prášek z tobolky s vodou a s jídlem.

Budete potřebovat:

1. Jednu 75 mg tobolku Tamiflu
2. Dávkovací tabulku k určení správného množství dávky (viz tabulka dávkování Tamiflu pod bodem 3 v následujícím odstavci níže)
3. Nůžky
4. Dvě malé misky pro jedno dítě (použijte pro každé dítě oddělený pár misek)
5. Jednu 5 ml (pět mililitrů) stříkačku pro perorální podání, která má měřítko po 0,2 ml (dvou desetínách mililitru)
6. Jednu vhodnou dávkovací stříkačku pro perorální podání, která má měřítko po 0,1 ml (jedné desetíně mililitru). Požádejte lékárníka o poskytnutí správné stříkačky (1 ml, 2 ml nebo 3 ml)
7. Jednu čajovou lžičku
8. Jeden z následujících pokrmů k překrytí hořké chuti prášku Tamiflu:
 - sladká voda (pokud chcete použít sladkou vodu, připravte si tuto směs nyní do oddělené misky nebo hrnku. Smíchejte jednu čajovou lžičku vody se třemi čtvrtinami [3/4] čajové lžičky cukru)
 - čokoládový sirup
 - třešňový sirup
 - dezertní poleva, jako je karamelová nebo čokoládová poleva

Příprava směsi Tamiflu 10 mg/ml pro děti mladší než 1 rok – 75 mg tobolky

Tyto instrukce ukazují, jak připravit jednu dávku Tamiflu k okamžitému užití.

1. Opatrně otevřete JEDNU 75 mg tobolku Tamiflu nad první malou miskou. Při otvírání držte tobolku svisle a odstříhnete kulatý svršek nůžkami (viz doprovodný obrázek). Vysypejte veškerý prášek do misky. Zacházejte s práškem opatrně, protože může podráždit pokožku nebo oči.



2. Postupujte podle schématu níže. Vezměte 5 ml stříkačku k odměření 5,0 ml vody a přidejte ji k prášku v misce. Poté odměřte 2,5 ml vody a přidejte ji k prášku v misce. *Míchejte po dobu přibližně 2 minut.*

Tamiflu tobolka	Množství přidané vody
JEDNA 75 mg tobolka 	7,5 ml (sedm a půl mililitru)



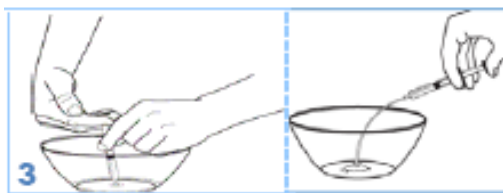
3. Postupujte podle tabulky níže. Vyhledejte tělesnou hmotnost dítěte na levé straně tabulky a poté se podívejte do příslušného sloupce na pravé straně tabulky a zjistíte odpovídající množství směsi Tamiflu prášku s vodou, které nasajete do stříkačky. Nasajte do stříkačky odpovídající množství směsi prášku s vodou z první malé misky a poté opatrně vystříknete obsah stříkačky do druhé misky.

Tabulka dávkování Tamiflu u dětí ve věku 1 až 12 měsíců:

Hmotnost (zaokrouhlete na nejbližší 0,5 kg)	Požadovaná dávka Tamiflu	Množství směsi prášku Tamiflu s vodou, které má být nasáto do dávkovací stříkačky
4 kg	10 mg	1,00 ml
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml
5 kg	12,5 mg	1,30 ml
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml
6 kg	15 mg	1,50 ml
7 kg	21 mg	2,10 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml
≥ 10 kg	30 mg	3,00 ml

Tabulka dávkování Tamiflu u dětí mladších než 1 měsíc:

Hmotnost (zaokrouhlete na nejbližší 0,5 kg)	Požadovaná dávka Tamiflu	Množství směsi prášku Tamiflu s vodou, které má být nasáto do dávkovací stříkačky
3 kg	6 mg	0,60 ml
3,5 kg	7 mg	0,70 ml
4 kg	8 mg	0,80 ml
4,5 kg	9 mg	0,90 ml



4. Přidejte malé množství jednoho ze sladkých pokrmů (nedávejte více než jednu čajovou lžičku) do druhé misky. Sladký pokrm překryje hořkou chuť směsi prášku s vodou.



5. Sladký pokrm se směsí prášku s vodou dobře promíchejte.



6. Podejte veškerý obsah druhé misky (sladký pokrm se směsí prášku s vodou) dítěti.
7. Dejte dítěti vhodnou tekutinu, aby směs zapilo.
8. Veškerou nepoužitou směs prášku s vodou z první misky vyhoďte.

(Poznámka: Obsah tobolky se nemusí rozpustit celý. Nedělejte si starosti ohledně nerozpuštěného materiálu, jsou to pomocné (neaktivní) složky přípravku.)

Příprava dávek Tamiflu pro dítě ve věku 1 roku nebo starší – pokud máte k dispozici pouze 75 mg tobolek

Děti, jejichž hmotnost je 40 kg nebo nižší, potřebují Tamiflu v dávce nižší než 75 mg. K přípravě dávky Tamiflu pro takovéto děti budete potřebovat otevřít tobolek Tamiflu a smíchat prášek z tobolek s vodou a s jídlem.

Budete potřebovat:

1. Jednu 75 mg tobolek Tamiflu
2. Dávkovací tabulku k určení správného množství dávky (viz tabulka dávkování Tamiflu pod bodem 3 v následujícím odstavci níže)
3. Nůžky
4. Dvě malé misky pro jedno dítě (použijte pro každé dítě oddělený pár misek)
5. Jednu 5 ml (pět mililitrů) stříkačku pro perorální podání, která má měřítko po 0,2 ml (dvou desetínách mililitru)
6. Jednu vhodnou dávkovací stříkačku pro perorální podání, která má měřítko po 0,1 ml (jedné desetíně mililitru). Požádejte lékárníka o poskytnutí správné stříkačky (1 ml, 2 ml nebo 3 ml)
7. Jednu čajovou lžičku
8. Jeden z následujících pokrmů k překrytí hořké chuti prášku Tamiflu:
 - sladká voda (pokud chcete použít sladkou vodu, připravte si tuto směs nyní do oddělené misky nebo hrnku. Smíchejte jednu čajovou lžičku vody se třemi čtvrtinami [3/4] čajové lžičky cukru)
 - čokoládový sirup
 - třešňový sirup
 - dezertní poleva, jako je karamelová nebo čokoládová poleva

Příprava směsi Tamiflu pro děti ve věku 1 roku nebo starší – pokud máte k dispozici pouze 75 mg tobolek

Tyto instrukce ukazují, jak připravit jednu dávku Tamiflu k okamžitému užití.

1. Opatrně nad miskou otevřete JEDNU 75 mg tobolek Tamiflu. Při otvírání držte tobolek svisle a odstříhnete kulatý svršek nůžkami (viz doprovodný obrázek). Vysypejte veškerý prášek do misky. Zacházejte s práškem opatrně, protože může podráždit pokožku nebo oči.



2. Vezměte 5 ml stříkačku a přidejte 5 ml vody k prášku v misce. *Míchejte po dobu přibližně 2 minut.*



(Poznámka: Obsah tobolek se nemusí rozpustit celý. Nedělejte si starosti ohledně nerozpuštěného materiálu, jsou to pomocné (neaktivní) složky přípravku.)

3. Dalším krokem je nasátí odpovídajícího množství směsi prášku s vodou z první malé misky do stříkačky a poté opatrné vystříknutí obsahu stříkačky do druhé misky.

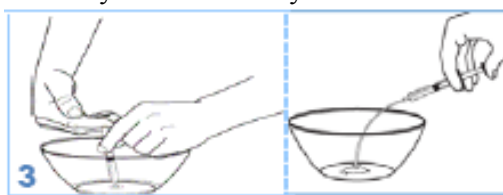
Musíte zjistit odpovídající množství směsi prášku s vodou, které má být nasáto do dávkovací stříkačky. Pokud znáte tělesnou hmotnost dítěte, najdete na levé straně první tabulky níže hmotnost dítěte. Poté vyhledejte v prostředním sloupci tabulky odpovídající množství směsi prášku s vodou, které je třeba nasát do dávkovací stříkačky.

Pokud nevíte hmotnost dítěte, najděte věk dítěte na levé straně druhé tabulky níže. Poté vyhledejte v prostředním sloupci tabulky odpovídající množství směsi prášku s vodou, které je potřeba nasát do dávkovací stříkačky.

Hmotnost	Množství směsi Tamiflu	Dávka v mg
Do 15 kg	2 ml = 1 dávka	30 mg
15 kg až 23 kg	3 ml = 1 dávka	45 mg
23 kg až 40 kg	4 ml = 1 dávka	60 mg

Věk	Množství směsi Tamiflu	Dávka v mg
1 až 2 roky	2 ml = 1 dávka	30 mg
3 až 5 let	3 ml = 1 dávka	45 mg
6 až 9 let	4 ml = 1 dávka	60 mg

Po nasátí odpovídajícího množství směsi prášku s vodou do stříkačky opatrně vystříknete obsah stříkačky do druhé misky.



4. Přidejte malé množství jednoho ze sladkých pokrmů do druhé misky k překrytí hořké chuti směsi prášku s vodou.



5. Sladký pokrm se směsí prášku s vodou dobře promíchejte.



6. Podejte veškerý obsah druhé misky (sladký pokrm se směsí prášku s vodou) dítěti.
7. Veškerou nepoužitou směs prášku s vodou z první misky vyhod'te.

Opakujte tento postup pokaždé, když si potřebujete vzít lék.

Jestliže jste užil(a) více Tamiflu, než jste měl(a)

Vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Tamiflu

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Tamiflu

Ukončení podávání přípravku Tamiflu před poradou s lékařem nevede k nežádoucím účinkům. Pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, může dojít ke znovuobjevení příznaků chřipky.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Tamiflu nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- Časté nežádoucí účinky Tamiflu

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou nucení na zvracení, zvracení, průjem, bolest břicha a bolest hlavy. 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.

- Méně časté nežádoucí účinky Tamiflu

Dospělí a mladiství (děti ve věku 13 let a starší)

Dalšími méně častými nežádoucími účinky, které také mohou být způsobeny samotným onemocněním chřipkou, jsou pocity plnosti nadbříšku, krvácení do trávicího traktu, zánět průdušek, zánět horních cest dýchacích, závratě, únavnost, poruchy spánku, kožní reakce, lehké až těžké poruchy jaterních funkcí, poruchy zraku a poruchy srdečního rytmu.

Chřipka může být spojena s různými druhy neurologických příznaků a symptomů týkajících se chování, které mohou zahrnovat nežádoucí účinky jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech mající za následek fatální konec. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při rozvoji encefalitidy nebo encefalopatie, ale též bez zjevného závažného onemocnění.

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny nežádoucí účinky jako křeče a delirium (včetně příznaků jako jsou změněná hladina vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitace, úzkost, noční můry), velmi vzácně vedoucí k náhodným zraněním, v některých případech se smrtelným koncem. Tyto nežádoucí účinky byly v první řadě zaznamenány u dětí a dospívajících a často měly náhlý začátek a rychlý rozvoj. Podíl Tamiflu na těchto nežádoucích účincích není znám. Podobné neuropsychiatrické nežádoucí účinky byly také zaznamenány u pacientů s chřipkou, kteří neužívali Tamiflu.

Děti (ve věku 1 až 12 let)

Dalšími méně častými nežádoucími účinky, které také mohou být způsobeny samotným onemocněním chřipkou, jsou zánět ucha, zánět plic, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, zhoršení existujícího onemocnění astmatem, krvácení z nosu, jiná onemocnění ucha, kožní záněty, zduření lymfatických uzlin, zánět spojivek, poruchy zraku a poruchy srdečního rytmu.

Děti (ve věku 6 až 12 měsíců)

Hlášené nežádoucí účinky při užívání přípravku Tamiflu podávaného dětem ve věku od 6 do 12 měsíců na léčbu chřipky jsou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (1 rok a starší). Prosím, přečtěte si pro informaci text ve výše uvedeném bodě.

Děti (ve věku 0 až 6 měsíců)

Hlášené nežádoucí účinky při užívání přípravku Tamiflu podávaného dětem ve věku od 1 do 6 měsíců na léčbu chřipky jsou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u dětí ve věku 6 až 12 měsíců a starších dětí (1 rok a starší). Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu dětem mladším než 1 měsíc. Prosím, přečtěte si pro informaci text ve výše uvedeném bodě.

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě často nemocní, informujte o tom lékaře. Také byste měli informovat lékaře v případě, že se symptomy chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka.

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.

5. JAK TAMIFLU UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za Použitelné do: (EXP). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Tamiflu obsahuje

- Léčivou látkou je oseltamivir-fosfát (jedna tvrdá tobolka obsahuje 75 mg oseltamiviru)
- Pomocné látky 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 indigokarmín (E132).

Jak Tamiflu vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdá tobolka se skládá z šedého neprůhledného těla s nápisem „ROCHE“ a světle žluté neprůhledné čepičky s nápisem „75 mg“. Nápis jsou modré.

Tvrdé tobolky Tamiflu 75 mg jsou dostupné v balení s blistry po 10 kusech.

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 608 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2362718

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Tamiflu 12 mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze Oseltamivirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci předtím, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento lék byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- 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.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Tamiflu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tamiflu užívat
3. Jak se Tamiflu užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Tamiflu uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TAMIFLU A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

- Přípravek Tamiflu Vám byl předepsán k léčbě nebo prevenci chřipky.
- Tamiflu patří do skupiny léků, které se nazývají „inhibitory neuraminidázy“. Tyto léky brání viru chřipky v jeho rozšíření uvnitř těla a pomáhají tak zmírnit symptomy, které jsou přímým následkem virové infekce, nebo jim předejít.
- Chřipka je infekční onemocnění vyvolané chřipkovým virem. Příznaky (symptomy) chřipky zahrnují náhlý vznik horečky (více než 37,8 °C), kašel, nosní výtok nebo zacpaný nos, bolesti hlavy, bolesti svalů a často extrémní únavu. Tyto symptomy mohou být také často způsobeny jinou infekcí než chřipkou. Pravá chřipková infekce se vyskytuje pouze během jejích každoročních nástupů (epidemií) v době, kdy viry chřipky jsou široce rozšířeny v okolní populaci. Mimo období epidemie jsou tyto symptomy většinou vyvolány jiným druhem infekce nebo onemocněním.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE TAMIFLU UŽÍVAT

Neužívejte Tamiflu

- jestliže jste přecitlivělý(á) (alergický(á)) na oseltamivir nebo jakoukoli další složku přípravku Tamiflu.

Zvláštní opatření při použití Tamiflu je zapotřebí

Dříve než začnete užívat přípravek Tamiflu, ujistěte se, že lékař, který Vám lék předepisuje, je informován o tom, že:

- jste alergičtí na nějaké jiné léky
- trpíte onemocněním ledvin

Pokud Vás lékař informoval, že máte vrozenou nesnášenlivost některých cukrů, obraťte se před léčbou tímto přípravkem na lékaře.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Přípravek Tamiflu může být užíván spolu s paracetamolem, ibuprofenem nebo kyselinou acetylsalicylovou (Aspirin). Nepředpokládá se, že by přípravek Tamiflu ovlivňoval účinnost jakéhokoli dalšího léku.

Existují jakékoli interakce s vakcínou proti chřipce?

Přípravek Tamiflu není náhradou očkování proti chřipce. Přípravek Tamiflu účinnost chřipkové vakcíny neovlivní. Přípravek Tamiflu Vám může být předepsán i v případě, že jste byl(a) očkovan(a) proti chřipce.

Užívání Tamiflu s jídlem a pitím

Přípravek Tamiflu perorální suspenze může být užíván s jídlem nebo bez jídla, ale je doporučeno užívat Tamiflu s jídlem, aby se snížila možnost vzniku pocitů nevolnosti nebo nevolnosti (nucení na zvracení nebo zvracení). Může být také zapíjen vodou.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Proto musíte lékaře informovat v případě, že jste 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.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tamiflu nemá žádný vliv na schopnosti řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Tamiflu

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.

3. JAK SE TAMIFLU UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Tamiflu přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(a), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užijte Tamiflu v co nejkratší možné době po obdržení receptu, protože to pomůže zpomalit šíření chřipkového viru ve Vašem těle.

Obvyklá dávka přípravku je:

Jak velká dávka přípravku Tamiflu by měla být podána kojencům ve věku 1 roku a starším a dětem ve věku 2 až 12 let

Léčba

Musíte dát Vašemu dítěti takové množství perorální suspenze, jaké předepsal Váš lékař. Místo suspenze se mohou užívat tobolky o síle 30 mg a 45 mg.

Obvyklá dávka pro léčbu chřipky u dětí závisí na hmotnosti dítěte (viz tabulka uvedená níže):

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka po dobu 5ti dnů (Léčba)
Méně nebo rovno 15 kg	30 mg dvakrát denně
Více než 15 kg až do 23 kg	45 mg dvakrát denně
Více než 23 kg až do 40 kg	60 mg dvakrát denně
Více než 40 kg	75 mg dvakrát denně (75 mg představuje 30 mg dávku a 45 mg dávku)

Prevence

Přípravek Tamiflu může být také užíván pro prevenci chřipky po setkání s infikovaným jedincem, např. členem rodiny.

Místo suspenze se mohou užívat tobolky o síle 30 mg a 45 mg.

Tamilu užívejte jednou denně po dobu 10 dnů. Nejlepší je užít tuto dávku ráno spolu se snídaní.

Obvyklá dávka pro prevenci chřipky u dětí závisí na hmotnosti dítěte (viz tabulka uvedená níže):

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka po dobu 10 dnů (Prevence)
Méně nebo rovno 15 kg	30 mg jednou denně
Více než 15 kg až do 23 kg	45 mg jednou denně
Více než 23 kg až do 40 kg	60 mg jednou denně
Více než 40 kg	75 mg jednou denně (75 mg představuje 30 mg dávku plus 45 mg dávku)

Děti, které váží více než 40 kg a které mohou polykat tobolky, mohou užívat Tamiflu tobolky v dávce 75 mg jednou denně po dobu 10 dnů.

Váš lékař Vám doporučí potřebnou délku užívání přípravku Tamiflu v případě, že je předepsán pro prevenci chřipky.

➤ Děti mladší než 12 měsíců: Doporučená profylaktická dávka podávaná u dětí mladších než 12 měsíců v průběhu propuknutí chřipkové pandemie je polovinou denní léčebné dávky. Tato je založena na klinických údajích získaných u dětí starších než 1 rok a dospělých, které naznačují, že dávka pro profylaxi odpovídající polovině denní léčebné dávky je klinicky účinná pro prevenci chřipky. Následující dávkovací režimy v závislosti na hmotnosti jsou doporučeny pro prevenci u dětí do 1 roku věku:

Věk	Doporučená dávka na 10 dnů (Prevence)
> 3 měsíce až 12 měsíců	3 mg/kg jednou denně
> 1 měsíc až 3 měsíce	2,5 mg/kg jednou denně
0 až 1 měsíc	2 mg/kg jednou denně

Podání Tamiflu dětem mladším než jeden rok by mělo být založeno na posouzení ošetřujícího lékaře, který zváží potenciální prospěch a potenciální riziko léčby pro dítě.

Jak velká dávka přípravku Tamiflu by měla být podána mladistvým (ve věku 13 až 17 let) a dospělým

Suspenzi mohou užívat dospělí a mladiství místo tobolek.

Místo suspenze se mohou užívat tobolky o síle 30 mg a 45 mg.

Léčba

Obvykle Vám lékař předepíše dávku 75 mg Tamiflu dvakrát denně po dobu 5 dnů.

Prevence

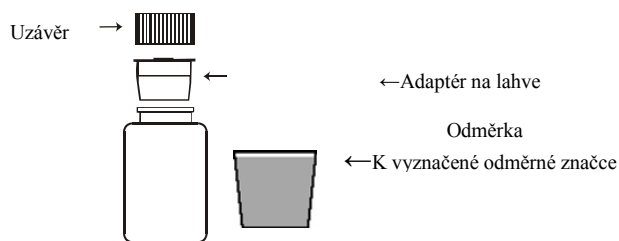
Obvykle Vám lékař předepíše dávku 75 mg Tamiflu jednou denně po dobu 10 dnů. Váš lékař Vám rovněž doporučí potřebnou délku užívání přípravku Tamiflu.

Jednorázová dávka 75 mg Tamiflu vyžaduje dvě dávky suspenze: jednu 30 mg dávku a jednu 45 mg dávku.

a) JAK PŘIPRAVIT PERORÁLNÍ SUSPENZI:

*Lékárník Vám může připravit perorální suspenzi poté, co mu předložíte lékařský předpis. Pokud se tak z jakéhokoli důvodu nestane, můžete si suspenzi připravit jednoduše sami. **Suspenzi si připravíte***

pouze jednou, na začátku Vaší léčby. Potom vše, co budete muset učinit, bude dostatečné protřepání suspenze a odměření doporučené dávky.

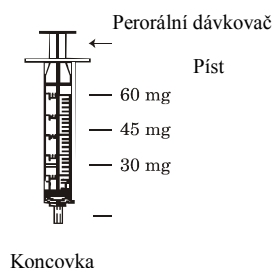


Obrázek 1

1. Poklepejte jemně několikrát na uzavřenou lahvičku se suspenzí, aby se prášek uvolnil.
2. Odměřte 52 ml vody naplněním odměrky k odměrné značce (odměrka je součástí balení přípravku). **Musíte použít vždy jen 52 ml vody**, bez ohledu na předepsanou dávku přípravku, kterou budete užívat.
3. Přidejte 52 ml vody do lahve, znovu ji uzavřete a protřepávejte uzavřenou lahvičku po dobu 15 vteřin.
4. Sundejte uzávěr a zatlačte adaptér na lahev do hrdla lahve.
5. Nasad'te pevně uzávěr na vršek lahve, která je nyní spojena s adaptérem. Tento postup zaručí, že adaptér na lahev je umístěn ve správné poloze.

b) JAK ODMĚŘIT A UŽÍT DÁVKU PERORÁLNÍ SUSPENZE

Před použitím lahev s přípravkem Tamiflu vždy dobře protřepajte!



Obrázek 2



Obrázek 3

Jak odměřit správné množství suspenze:

1. Uzavřenou lahvičku přípravku Tamiflu perorální suspenze před použitím dobře protřepajte.
2. Vezměte dávkovač (viz obrázek 2) a zatlačte píst úplně dolů směrem k jeho koncovce. Dávkovač, který je součástí balení léku, musí být vždy použit k odměření správné dávky přípravku.
3. Odstraňte uzávěr z lahve s perorální suspenzí.
4. Vložte koncovku dávkovače do adaptéru připevněného k lahvi.
5. Obraťte celou sestavu (lahve s adaptérem a dávkovač) dnem vzhůru (viz obrázek 3).
6. Pomalu táhněte píst dávkovače k rýsce označující dávku, kterou potřebujete.
7. Obraťte celou sestavu zpět do vzpřímené polohy.
8. Pomalu oddělte dávkovač od lahve.
9. Zatlačte suspenzi z dávkovače rovnou do úst tlakem na píst dávkovače. Suspenzi spolkněte. Po užití přípravku se můžete něčeho napít a najíst.
10. Okamžitě po podání přípravku rozeberte dávkovač a opláchněte obě jeho části tekoucí vodou.

Jestliže jste užil(a) více Tamiflu, než jste měl(a)

Vyhledejte okamžitě lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Tamiflu

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tamiflu

Ukončení podávání přípravku Tamiflu před poradou s lékařem nevede k nežádoucím účinkům. Pokud je užívání Tamiflu ukončeno dříve, než Vám sdělí lékař, může dojít ke znovuobjevení příznaků chřipky.

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 Tamiflu nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- Časté nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Tamiflu jsou nucení na zvracení, zvracení, průjem, bolest břicha a bolest hlavy. 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.

- Méně časté nežádoucí účinky Tamiflu

Dospělí a mladiství (děti ve věku 13 let a starší)

Dalšími méně častými nežádoucími účinky, které také mohou být způsobeny samotným onemocněním chřipkou, jsou pocity plnosti nadbříšku, krvácení do trávicího traktu, zánět průdušek, zánět horních cest dýchacích, závratě, únavnost, poruchy spánku, kožní reakce, lehké až těžké poruchy jaterních funkcí, poruchy zraku a poruchy srdečního rytmu.

Chřipka může být spojena s různými druhy neurologických příznaků a symptomů týkajících se chování, které mohou zahrnovat nežádoucí účinky jako jsou halucinace, delirium a abnormální chování, v některých případech mající za následek fatální konec. Tyto nežádoucí účinky mohou nastat při rozvoji encefalitidy nebo encefalopatie, ale též bez zjevného závažného onemocnění.

Během léčby přípravkem Tamiflu byly hlášeny nežádoucí účinky jako křeče a delirium (včetně příznaků jako jsou změněná hladina vědomí, zmatenost, abnormální chování, bludy, halucinace, agitace, úzkost, noční můry), velmi vzácně vedoucí k náhodným zraněním, v některých případech se smrtelným koncem. Tyto nežádoucí účinky byly v první řadě zaznamenány u dětí a dospívajících a často měly náhlý začátek a rychlý rozvoj. Podíl Tamiflu na těchto nežádoucích účincích není znám. Podobné neuropsychiatrické nežádoucí účinky byly také zaznamenány u pacientů s chřipkou, kteří neužívali Tamiflu..

Děti (ve věku 1 až 12 let)

Dalšími méně častými nežádoucími účinky, které také mohou být způsobeny samotným onemocněním chřipkou, jsou zánět ucha, zánět plic, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, zhoršení existujícího onemocnění astmatem, krvácení z nosu, jiná onemocnění ucha, kožní záněty, zduření lymfatických uzlin, zánět spojivek poruchy zraku a poruchy srdečního rytmu.

Děti (ve věku 6 až 12 měsíců)

Hlášené nežádoucí účinky při užívání přípravku Tamiflu podávaného dětem ve věku od 6 do 12 měsíců na léčbu chřipky jsou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u starších dětí (1 rok a starší). Prosím, přečtete si pro informaci text ve výše uvedeném bodě.

Děti (ve věku 0 až 6 měsíců)

Hlášené nežádoucí účinky při užívání přípravku Tamiflu podávaného dětem ve věku od 1 do 6 měsíců na léčbu chřipky jsou podobné nežádoucím účinkům hlášeným u dětí ve věku 6 až 12 měsíců a starších dětí (1 rok a starší). Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání Tamiflu dětem mladším než 1 měsíc. Prosim, přečtěte si pro informaci text ve výše uvedeném bodě.

Pokud jste Vy nebo Vaše dítě často nemocní, informujte o tom lékaře. Také byste měli informovat lékaře v případě, že se symptomy chřipky zhoršují nebo přetrvává horečka.

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.

5. JAK TAMIFLU UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte přípravek Tamiflu prášek pro perorální suspenzi po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvi za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Prášek: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po nařazení uchovávejte suspenzi buď při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu 10 dní nebo v chladničce (2–8 °C) po dobu 17 dní.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Tamiflu obsahuje

- Léčivou látkou je oseltamivir-fosfát (obsah oseltamiviru po rozpuštění je 12 mg/ml).
- Pomocné látky jsou: sorbitol (E420), dihydrogencitrát sodný (E331), xanthanová klovatina (E415), natrium-benzoát (E211), sodná sůl sacharinu (E954), oxid titaničitý (E171) a ovocné aroma.

Jak Tamiflu vypadá a co obsahuje toto balení

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

Tamiflu 12 mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze je dostupný v lahvičce obsahující 30 g prášku ke smíchání s 52 ml vody.

Balení přípravku rovněž obsahuje 1 odměrku 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 1 a 2 výše).

Podrobný návod k přípravě perorální suspenze a jak odměřit a užít přípravek je uveden v bodě 3 “Jak se Tamiflu užívá”.

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 608 18 88

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799Hoffmann-La Roche Ltd.
Tel: +370 5 2362718

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 schválena {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.