

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Tamiflu 75 mg capsule rigide.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 75 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 75 mg di oseltamivir.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

La capsula rigida è composta da un corpo opaco di colore grigio con la scritta "ROCHE" e da un cappuccio opaco di colore giallo chiaro con la scritta "75 mg". Le scritte sono in blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'influenza

Nei pazienti di un anno di età e di età superiore, che manifestino i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità. Il trattamento si è dimostrato efficace quando è iniziato entro due giorni dalla comparsa dei primi sintomi. Questa indicazione si basa sugli studi clinici condotti su casi di influenza verificatisi spontaneamente, nei quali l'infezione prevalente era da influenza A (vedere paragrafo 5.1).

Tamiflu è indicato per il trattamento dei bambini da 6 a 12 mesi di età nel corso di una pandemia influenzale.

Prevenzione dell'influenza

- Prevenzione post-esposizione negli individui di un anno di età o più dopo un contatto con un caso di influenza diagnosticato clinicamente quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- L'uso appropriato di Tamiflu per la prevenzione dell'influenza deve essere definito caso per caso in base alle circostanze e alla popolazione che necessita della protezione. In condizioni eccezionali (per esempio, in caso di discrepanza tra il ceppo virale circolante e quello presente nel vaccino, e in presenza di una pandemia) si può prendere in considerazione una prevenzione stagionale negli individui di un anno di età o più.

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali. Decisioni che riguardano l'uso di antivirali per il trattamento e la profilassi devono tenere in considerazione ciò che si conosce circa le caratteristiche dei virus influenzali circolanti e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti.

Sulla base di limitati dati di sicurezza e di farmacocinetica, Tamiflu può essere usato nei bambini da 6 a 12 mesi di età per il trattamento nel corso di una pandemia influenzale. Il medico curante deve

prendere in considerazione la patogenicità del ceppo circolante e le condizioni di base del paziente per garantire che vi sia un potenziale beneficio per il bambino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tamiflu capsule e Tamiflu sospensione sono formulazioni bioequivalenti. Le dosi di 75 mg possono essere somministrate nei modi seguenti

- con una capsula da 75 mg oppure
- con una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg oppure
- con una dose da 30 mg più una dose da 45 mg di sospensione.

Gli adulti, gli adolescenti o i bambini (di peso > 40 kg) che non sono in grado di deglutire le capsule possono assumere dosi appropriate di Tamiflu sospensione.

Nel caso in cui Tamiflu sospensione orale non sia immediatamente disponibile, adulti, adolescenti o bambini che non sono in grado di deglutire le capsule possono ricevere appropriate dosi di Tamiflu (vedere paragrafo 3 del Foglio Illustrativo) aprendo le capsule e versando il contenuto delle stesse in una piccola quantità appropriata (1 cucchiaino da tè al massimo) di alimento zuccherato quale sciroppo di cioccolato normale o senza zucchero, miele (soltanto per i bambini di due anni di età o più), zucchero di canna o raffinato sciolto in acqua, preparati per dessert, latte condensato zuccherato, succo di mela o yogurt per mascherare il gusto amaro. La miscela deve essere mescolata e l'intero contenuto dato al paziente. La miscela deve essere deglutita subito dopo la sua preparazione. Non è necessario somministrare eventuale polvere bianca non dissolta in quanto si tratta di materiale inerte.

Trattamento dell'influenza

Il trattamento deve essere iniziato al più presto possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

Per gli adolescenti (dai 13 ai 17 anni di età) e per gli adulti: la dose di oseltamivir raccomandata per via orale è di 75 mg due volte al giorno per 5 giorni.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule e sospensione orale.

Per la dose di Tamiflu raccomandata per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Tamiflu sospensione e di Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule.

I bambini di peso corporeo > 40 kg e che sono in grado di deglutire la capsule, possono essere trattati con la dose dell'adulto, capsule da 75 mg due volte al giorno per 5 giorni, come alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu sospensione o Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule.

Per i bambini da 6 a 12 mesi di età: a seconda della patogenicità del ceppo di virus influenzale circolante, i bambini da 6 a 12 mesi di età possono essere trattati con Tamiflu nel corso di una pandemia influenzale, anche se i dati disponibili sono limitati. Dati di farmacocinetica indicano che una dose di 3 mg/kg due volte al giorno nei bambini da 6 a 12 mesi di età, comporta esposizioni plasmatiche del farmaco, nella maggior parte dei pazienti, simili a quelle dimostrate essere clinicamente efficaci nei bambini di età di un anno o superiore e negli adulti (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata per il trattamento dei bambini da 6 a 12 mesi di età è 3 mg per kg di peso corporeo due volte al giorno per 5 giorni di trattamento.

Prevenzione dell'influenza

Prevenzione post-esposizione

Per gli adolescenti (dai 13 ai 17 anni di età) e per gli adulti: la dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza dopo stretto contatto con un individuo infetto è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per 10 giorni. La terapia deve iniziare al più presto possibile, entro due giorni dall'esposizione a un individuo infetto.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule e sospensione orale.

Per la dose di Tamiflu per la prevenzione post-esposizione, raccomandata per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Tamiflu sospensione e di Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule.

I bambini di peso corporeo > 40 kg che sono in grado di deglutire le capsule possono effettuare la prevenzione con una capsula da 75 mg una volta al giorno per 10 giorni, in alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu sospensione oppure di Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule.

Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità

La dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza durante un'epidemia nella comunità è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per un massimo di 6 settimane.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio per i pazienti con disfunzione epatica sia per il trattamento che per la prevenzione. Non sono stati effettuati studi in pazienti pediatriche con alterazioni della funzionalità epatica.

Insufficienza renale

Trattamento dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti con grave insufficienza renale. I dosaggi raccomandati sono dettagliati nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per il trattamento
> 30 (ml/min)	75 mg due volte al giorno
> 10 - ≤ 30 (ml/min)	75 mg una volta al giorno o 30 mg di sospensione due volte al giorno o 30 mg in capsule due volte al giorno
≤ 10 (ml/min)	Non raccomandato
pazienti in dialisi	Non raccomandato

Prevenzione dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti con grave insufficienza renale come dettagliato nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per la prevenzione
> 30 (ml/min)	75 mg una volta al giorno
> 10 - ≤ 30 (ml/min)	75 mg a giorni alterni o 30 mg di sospensione una volta al giorno o 30 mg in capsule una volta al giorno
≤ 10 (ml/min)	Non raccomandato
pazienti in dialisi	Non raccomandato

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio, a meno che non vi sia evidenza di grave insufficienza renale.

Bambini

Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Oseltamivir è efficace solo contro la malattia causata dai virus dell'influenza. Non c'è dimostrazione dell'efficacia di oseltamivir in malattie causate da agenti diversi dai virus dell'influenza.

Non è disponibile nessuna informazione riguardo alla sicurezza e all'efficacia di oseltamivir in pazienti con una condizione medica sufficientemente grave o instabile da essere ritenuta a rischio imminente di ospedalizzazione.

Nei pazienti immunocompromessi, la sicurezza e l'efficacia di oseltamivir, sia per il trattamento che per la prevenzione dell'influenza, non sono state definite.

L'efficacia di oseltamivir nel trattamento di soggetti affetti da cardiopatie e/o pneumopatie croniche non è stata definita. In questa popolazione di pazienti non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza delle complicanze tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo (vedere paragrafo 5.1).

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale. L'uso di Tamiflu non deve modificare la valutazione degli individui per quanto riguarda la vaccinazione antinfluenzale annuale. La protezione dall'influenza permane solo finché Tamiflu viene somministrato. Tamiflu deve essere usato per il trattamento e la prevenzione dell'influenza solo quando dati epidemiologici attendibili indicano che il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.

Grave insufficienza renale

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adulti con grave insufficienza renale. Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le proprietà farmacocinetiche di oseltamivir, come il basso legame con le proteine e un metabolismo indipendente dal CYP450 e dai sistemi glucuronidasi (vedere paragrafo 5.2), indicano che sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso questi meccanismi. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio durante la co-somministrazione di probenecid in pazienti con normale funzionalità renale. La somministrazione contemporanea di probenecid, un potente inibitore della via anionica della secrezione tubulare renale, fa aumentare di circa 2 volte l'esposizione al metabolita attivo di oseltamivir.

Oseltamivir non ha interazioni cinetiche con l'amoxicillina, che viene eliminata per la stessa via, suggerendo che l'interazione di oseltamivir con questa via è debole.

Interazioni clinicamente significative tra farmaci che competono per la secrezione tubulare renale sono improbabili per il noto margine di sicurezza della maggior parte di queste sostanze, per le caratteristiche di eliminazione del metabolita attivo (filtrazione glomerulare e secrezione tubulare anionica) e per la capacità d'escrezione di queste vie. Tuttavia, occorre agire con cautela nella somministrazione di oseltamivir ai soggetti che assumono molecole con ristretto intervallo terapeutico escrete per la stessa via (ad esempio clorpropamide, metotrexate, fenilbutazone).

Durante somministrazione contemporanea di oseltamivir e paracetamolo, acido acetilsalicilico, cimetidina o antiacidi (idrossidi di magnesio e alluminio, e carbonati di calcio), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche con oseltamivir o il suo principale metabolita.

4.6 Gravidanza e allattamento

Anche se non sono stati condotti studi clinici controllati sull'uso di oseltamivir in donne in gravidanza, sono disponibili dati limitati provenienti dalle segnalazioni post-marketing e dalle relazioni sulle indagini osservazionali retrospettive. Questi dati, congiunti a quelli di studi su animali, non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale o postnatale (vedere paragrafo 5.3). Le donne in gravidanza possono ricevere Tamiflu dopo aver

considerato le informazioni di sicurezza disponibili, la patogenicità del ceppo di virus influenzale circolante e le condizioni di base della donna in gravidanza.

Nei ratti che allattano, oseltamivir ed il metabolita attivo sono secreti nel latte. Sono disponibili informazioni molto limitate riguardo ai bambini allattati al seno da madri che hanno assunto oseltamivir e sulla escrezione di oseltamivir nel latte materno. I pochi dati disponibili hanno dimostrato che oseltamivir ed il metabolita attivo sono stati individuati nel latte materno, ma i livelli erano tanto bassi da determinare un dosaggio sub-terapeutico nel lattante. Considerando queste informazioni, la patogenicità del ceppo circolante di virus influenzale e le condizioni di base della donna in allattamento, la somministrazione di oseltamivir può essere presa in considerazione, qualora si osservino dei chiari benefici potenziali per le madri in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tamiflu non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza complessivo di Tamiflu è basato sui dati relativi a 2107 pazienti adulti e 1032 pazienti in età pediatrica in terapia per l'influenza, e sui dati relativi a 2914 pazienti adulti e 99 pazienti in età pediatrica in trattamento con Tamiflu per la profilassi dell'influenza nell'ambito di studi clinici. Negli adulti, le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate sono state vomito e nausea negli studi sul trattamento, nausea e cefalea negli studi sulla prevenzione. La maggior parte di queste reazioni avverse da farmaco è stata riportata in una singola occasione al primo o al secondo giorno di trattamento e si è risolta spontaneamente entro 1 o 2 giorni. Nei bambini, la reazione avversa da farmaco riportata con maggiore frequenza è stata il vomito.

Le reazioni avverse da farmaco elencate nella tabella sottostante rientrano nelle seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse da farmaco sono state inserite nella categoria appropriata nelle tabelle in base all'analisi unificata condotta sugli studi clinici. All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse da farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Trattamento e prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti:

Reazioni avverse da farmaco più frequenti ($\geq 1\%$ nel gruppo di oseltamivir) negli studi sull'uso di Tamiflu nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti o derivanti da segnalazioni successive alla commercializzazione

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infezioni ed infestazioni <i>Comuni:</i>				
Bronchite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronchite acuta	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infezioni del tratto respiratorio superiore	0 %	0 %	8 %	8 %
Disturbi psichiatrici <i>Non comuni:</i>				
Allucinazioni ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Patologie del sistema nervoso				
<i>Molto comuni:</i>				
Cefalea	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Comuni:</i>				
Insomnia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Non comuni:</i>				
Convulsioni ^a	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Patologie dell'orecchio e del labirinto				
<i>Comuni:</i>				
Vertigini	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
<i>Comuni:</i>				
Tosse	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorrea	< 1 %	0 %	2 %	1 %
Patologie gastrointestinali				
<i>Molto comuni:</i>				
Nausea ^{b,c}	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Comuni:</i>				
Vomito ^c	8 %	3 %	2 %	1 %
Dolori addominali	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrea	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
<i>Non comuni:</i>				
Dermatite ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash cutaneo ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Orticaria ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczema ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Patologie sistemiche				
<i>Comuni:</i>				
Capogiro	2 %	3 %	2 %	2 %
Stanchezza	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolore	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Questi sono eventi identificati nelle segnalazioni successive alla commercializzazione. Erano stati evidenziati anche negli studi clinici unificati con un'incidenza presentata nella tabella precedente.

^b Soggetti che hanno riferito solo nausea; esclusi i soggetti con nausea associata a vomito.

^c Differenza statisticamente significativa tra i gruppi placebo e oseltamivir.

Trattamento e prevenzione dell'influenza nei bambini:

La tabella sottostante mostra le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici sulla popolazione pediatrica.

Reazioni avverse da farmaco più frequenti ($\geq 1\%$ nel gruppo oseltamivir negli studi di trattamento e $\geq 10\%$ nel gruppo oseltamivir negli studi di prevenzione) nei bambini

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Trattamento	Prevenzione ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 volte al giorno (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir da 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir da 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Infezioni ed infestazioni <i>Comuni:</i> Polmonite Sinusite Bronchite Otite media	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % 0 % 0 % 2 %
Patologie del sistema emolinfopoietico <i>Comuni:</i> Linfoadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Patologie toraciche, respiratorie e mediastiniche <i>Comuni:</i> Asma (anche aggravata) Epistassi	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
Patologie gastrointestinali <i>Molto comuni:</i> Vomito Diarrea <i>Comuni:</i> Nausea Dolore addominale	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Patologie dell'occhio <i>Comuni:</i> Congiuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Patologie dell'orecchio e del labirinto <i>Comuni:</i> Disturbi a carico dell'orecchio ^c Disturbi a carico della membrana del timpano	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <i>Comuni:</i> Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Lo studio sulla prevenzione non conteneva un braccio placebo, era cioè uno studio non controllato.

^b Dose unitaria = dosaggio basato sul peso (vedere paragrafo 4.2).

^c Pazienti con esperienza di dolore e dolorabilità all'orecchio.

In generale, il profilo degli eventi avversi nei bambini con asma bronchiale preesistente è stato qualitativamente simile a quello nei bambini altrimenti sani.

Ulteriori segnalazioni successive alla commercializzazione su reazioni avverse gravi selezionate:

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Frequenza non nota: l'influenza può essere associata ad una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, delirio e comportamento anomalo, in alcuni casi con esito fatale. Questi eventi possono manifestarsi nel contesto di una encefalite o di una encefalopatia ma senza una grave patologia evidente.

Nei pazienti con influenza che hanno ricevuto Tamiflu, ci sono state delle segnalazioni successive alla commercializzazione relative a convulsioni e delirio (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delusione, allucinazioni, agitazione, ansietà, incubi), in casi rari esitati in lesioni accidentali o esiti fatali. Questi eventi sono stati segnalati principalmente tra i pazienti pediatrici e adolescenti e spesso hanno avuto un'insorgenza improvvisa e una risoluzione rapida. Non è noto il contributo di Tamiflu alla comparsa di questi eventi. Tali eventi neuropsichiatrici sono stati anche segnalati in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

Patologie dell'occhio

Frequenza non nota: disturbi visivi.

Patologie cardiache

Frequenza non nota: aritmia cardiaca.

Patologie gastrointestinali

Frequenza non nota: sanguinamento gastrointestinale, colite emorragica.

Patologie epatobiliari

Frequenza non nota: disordini del sistema epatobiliare, compresi epatite ed enzimi epatici elevati in pazienti con malattia simil-influenzale. Questi casi includono epatite fulminante fatale/ insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza non nota: reazioni cutanee gravi, compresa sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme ed edema angioneurotico.

Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari:

Non sono state evidenziate differenze cliniche significative nella popolazione dei soggetti anziani controllati che hanno ricevuto oseltamivir o placebo, comparata con la popolazione adulta di età superiore a 65 anni.

Il profilo degli eventi avversi negli adolescenti e nei pazienti con malattie cardiache croniche e/o respiratorie è risultato qualitativamente simile a quello dei giovani adulti sani.

Le informazioni sulla sicurezza di oseltamivir somministrato per il trattamento dell'influenza nei bambini di età inferiore ad un anno, provenienti da studi clinici osservazionali prospettici e retrospettivi (considerando nell'insieme più di 2400 bambini di tale fascia di età), dalla ricerca epidemiologica in banche dati e dalle relazioni sulle segnalazioni post-marketing, suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini di età inferiore ad un anno è simile a quello stabilito per i bambini di un anno di età o di età superiore.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia, le manifestazioni prevedibili di sovradosaggio acuto sarebbero nausea, con o senza vomito, e vertigini. I pazienti devono interrompere il trattamento in caso di sovradosaggio. Non si conosce un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale, codice ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato è un pro-farmaco del metabolita attivo (oseltamivir carbossilato). Il metabolita attivo è un inibitore selettivo degli enzimi neuraminidasi del virus dell'influenza, che sono glicoproteine presenti sulla superficie del virione. L'attività dell'enzima neuraminidasi virale è importante sia per la penetrazione del virus nelle cellule non infettate sia per il rilascio dalle cellule infette di particelle virali di recente formazione e per la successiva diffusione del virus infettivo nell'organismo.

Oseltamivir carbossilato inibisce *in vitro* le neuraminidasi dell'influenza A e B. Oseltamivir fosfato inibisce l'infezione e la replicazione del virus dell'influenza *in vitro*. Oseltamivir somministrato per via orale inibisce *in vivo* la replicazione e la patogenicità dei virus dell'influenza A e B nei modelli animali di infezione influenzale a concentrazioni antivirali simili a quelle raggiunte nell'uomo con 75 mg due volte al giorno.

L'attività antivirale di oseltamivir contro l'influenza A e B è sostenuta dagli studi sperimentali di challenge nei volontari sani.

I valori dell'IC50 dell'enzima neuraminidasi per oseltamivir sono risultati compresi tra 0,1 nM e 1,3 nM per il virus dell'influenza A isolato clinicamente e pari a 2,6 nM per il virus dell'influenza B. Valori dell'IC50 più alti per il virus dell'influenza B, fino a una mediana di 8,5 nM, sono stati osservati negli studi pubblicati.

Ridotta sensibilità della neuraminidasi virale

Non ci sono evidenze dell'insorgenza di fenomeni di farmacoresistenza associata all'uso di Tamiflu negli studi clinici condotti ad oggi nella prevenzione dell'influenza post-esposizione (7 giorni), post-esposizione all'interno dei nuclei familiari (10 giorni) e stagionale (42 giorni).

Il rischio di insorgenza di virus influenzali con ridotta sensibilità o resistenza netta ad oseltamivir è stato esaminato durante gli studi clinici promossi da Roche. Tutti i pazienti che sono stati trovati portatori di virus resistente ad oseltamivir lo sono stati in maniera transitoria, hanno eliminato il virus normalmente e non hanno mostrato alcun peggioramento della condizione clinica.

Popolazione di pazienti	Pazienti con mutazioni di resistenza (%)	
	Fenotipizzazione*	Genotipizzazione e fenotipizzazione*
Adulti e adolescenti	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Bambini (1-12 anni)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4%)

*Non in tutti gli studi è stata effettuata la genotipizzazione completa.

La percentuale di insorgenza della resistenza può essere più elevata nei gruppi di età più giovane e nei pazienti immunosoppressi. Si è visto che virus resistenti ad oseltamivir isolati da pazienti trattati con oseltamivir e ceppi di laboratorio di virus influenzali resistenti ad oseltamivir contengono mutazioni nelle neuraminidasi N1 e N2. Le mutazioni che determinano resistenza tendono a essere specifiche per i sottotipi virali (compresi quelli trovati nelle varianti dell'H5N1).

Le mutazioni che si verificano spontaneamente nell'influenza A/virus H1N1 associate a ridotta sensibilità ad oseltamivir *in vitro*, sono state trovate in pazienti che, sulla base di informazioni riportate, non sono stati esposti ad oseltamivir. La misura della riduzione di sensibilità ad oseltamivir e la prevalenza di questi virus sembra variare stagionalmente e geograficamente.

Trattamento dell'infezione influenzale

Oseltamivir è efficace solo contro la malattia causata dai virus dell'influenza. Le analisi statistiche vengono quindi presentate solo in riferimento ai soggetti affetti da infezione influenzale. Nell'insieme della popolazione trattata negli studi, che comprende sia i soggetti positivi all'influenza che quelli negativi (ITT), l'efficacia primaria è risultata ridotta in proporzione al numero di individui negativi all'influenza. Nel complesso della popolazione trattata l'infezione influenzale è stata confermata nel 67 % (intervallo: 46 %-74 %) dei pazienti reclutati. Il 64 % dei pazienti anziani era positivo all'influenza e il 62 % di quelli con malattie cardiache e/o respiratorie croniche era positivo all'influenza. In tutti gli studi di trattamento di fase III i pazienti sono stati reclutati solo durante i periodi in cui l'influenza stava circolando nella comunità locale.

Adulti e adolescenti di 13 anni di età o più: per essere idonei, i pazienti dovevano presentarsi entro 36 ore dall'esordio dei sintomi, con febbre $\geq 37,8$ °C associata ad almeno un sintomo respiratorio (tosse, sintomi nasali o mal di gola) e ad almeno un sintomo sistemico (mialgia, brividi/sudorazione, malessere generale, stanchezza o cefalea). Nell'analisi congiunta di tutti gli adulti e adolescenti positivi all'influenza (N = 2413) arruolati negli studi di trattamento, oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto la mediana della durata della malattia influenzale di circa un giorno, da 5,2 giorni (CI 95 % 4,9-5,5 giorni) del gruppo con placebo a 4,2 giorni (CI 95 % 4,0-4,4 giorni; $p \leq 0,0001$).

La percentuale di soggetti che hanno sviluppato complicanze specifiche a carico delle basse vie respiratorie (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici, si è ridotta dal 12,7 % (135/1063) nel gruppo placebo all'8,6 % (116/1350) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Trattamento dell'influenza in popolazioni ad alto rischio: nei soggetti anziani (≥ 65 anni) e nei soggetti con malattie cardiache e/o respiratorie croniche che hanno ricevuto oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni la durata mediana della malattia influenzale non si è ridotta in modo significativo. Nei gruppi trattati con oseltamivir la durata totale della febbre è stata ridotta di un giorno. Negli anziani positivi all'influenza oseltamivir ha ridotto significativamente l'incidenza delle complicanze specifiche a carico delle basse vie aeree (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici dal 19 % (52/268) nel gruppo placebo al 12 % (29/250) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,0156$).

Nei pazienti positivi all'influenza con malattie cardiache e/o respiratorie croniche l'incidenza congiunta di complicanze a carico delle basse vie aeree (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici era del 17 % (22/133) nel gruppo placebo e del 14 % (16/118) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,5976$).

Trattamento dell'influenza nei bambini: in uno studio condotto su bambini altrimenti sani (65 % positivi all'influenza) di età compresa tra 1 e 12 anni (età media 5,3 anni) che avevano febbre ($\geq 37,8$ °C) più tosse o congestione nasale, il 67 % dei pazienti positivi all'influenza erano infettati con il virus dell'influenza A e il 33 % con il virus dell'influenza B. Il trattamento con oseltamivir, iniziato entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, ha significativamente ridotto il tempo necessario alla risoluzione della malattia (definito come ritorno simultaneo a condizioni di salute e attività normali e attenuazione di febbre, tosse e congestione nasale) di 1,5 giorni (CI 95 % 0,6-2,2 giorni; $p < 0,0001$) rispetto al placebo. Oseltamivir ha ridotto l'incidenza dell'otite media acuta dal 26,5 % (53/200) nel gruppo placebo al 16 % (29/183) nei bambini trattati con oseltamivir ($p = 0,013$).

È stato completato un secondo studio su 334 bambini asmatici di età compresa tra 6 e 12 anni, il 53,6 % dei quali positivi all'influenza. Nel gruppo trattato con oseltamivir, la durata mediana della malattia non si è ridotta in modo significativo. In questa popolazione, al 6° giorno (ultimo giorno di trattamento) il FEV₁ è risultato aumentato del 10,8 % nel gruppo trattato con oseltamivir rispetto al 4,7 % nel gruppo placebo ($p = 0,0148$).

Trattamento dell'infezione da influenza B: complessivamente, il 15 % della popolazione positiva all'influenza era infettata da influenza B, con percentuali comprese tra l'1 e il 33 % nei singoli studi. La durata mediana della malattia nei soggetti con infezione da influenza B non mostrava differenze significative tra i gruppi di trattamento nei singoli studi. Per l'analisi sono stati riuniti i dati di 504 soggetti con infezione da influenza B da tutti gli studi. Rispetto al placebo, oseltamivir ha ridotto di 0,7 giorni (CI 95 % 0,1-1,6 giorni; $p = 0,022$) il tempo per l'attenuazione di tutti i sintomi e di un giorno (CI 95 % 0,4-1,7 giorni; $p < 0,001$) la durata di febbre ($\geq 37,8$ °C), tosse e congestione nasale.

Prevenzione dell'influenza

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla prevenzione post-esposizione all'interno dei nuclei familiari e in due studi sulla prevenzione stagionale. In tutti questi studi il parametro principale di efficacia era l'incidenza dei casi di influenza confermati in laboratorio. La virulenza delle epidemie di influenza non è prevedibile ed è variabile nell'ambito di una regione e da stagione a stagione, perciò il numero di soggetti da trattare (NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

Prevenzione post-esposizione: durante uno studio, agli individui (12,6 % vaccinati contro l'influenza) in contatto con un soggetto con sospetta influenza, è stata somministrata una volta al giorno una dose di 75 mg di oseltamivir iniziando entro 2 giorni dall'insorgenza dei sintomi nel soggetto sospetto e continuando per sette giorni. L'influenza è stata confermata in 163 dei 377 soggetti sospetti. Oseltamivir ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale verificatisi nei soggetti a contatto con i casi confermati di influenza, da 24/200 (12 %) nel gruppo placebo a 2/205 (1 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 92 % [CI 95 % 6-16; $p \leq 0,0001$]). Il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 10 (CI 95 % 9-12) tra gli individui a contatto con casi reali di influenza e di 16 (CI 95 % 15-19) su tutta la popolazione (ITT), indipendentemente dallo stato infettivo dei soggetti con sospetta influenza.

L'efficacia di oseltamivir nel prevenire l'influenza acquisita naturalmente è stata dimostrata in uno studio di prevenzione post-esposizione all'interno dei nuclei familiari che comprendevano adulti, adolescenti e bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, sia come casi sospetti sia come soggetti a contatto familiare. Il parametro primario di efficacia per questo studio era l'incidenza di influenza clinica confermata da test di laboratorio nei nuclei familiari. La profilassi con oseltamivir è durata per 10 giorni. Nella popolazione totale, si è avuta una riduzione dell'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio dal 20 % (27/136), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 7 % (10/135), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 62,7 % [IC 95 %: 26,0-81,2; $p = 0,0042$]). Nei nuclei familiari dei casi sospettati di infezione da influenza, si è avuta una riduzione dell'incidenza dell'influenza dal 26 % (23/89), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, all'11 % (9/84), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 58,5 % [IC 95 %: 15,6-79,6; $p = 0,0114$]).

In accordo ad una analisi condotta in un sottogruppo di bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, l'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio tra i bambini si è significativamente ridotta dal 19 % (21/111), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 7 % (7/104), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 64,4 % [IC 95 %: 15,8-85,0; $p = 0,0188$]). Tra i bambini che, al basale, non stavano già diffondendo il virus, l'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio si è ridotta dal 21 % (15/70), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 4 % (2/47), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione dell'80,1 % [IC 95 %: 22,0-94,9; $p = 0,0206$]). L'NNT per la popolazione pediatrica totale è stato pari a 9 (IC 95 %: 7-24) in tutta la popolazione (ITT) e 8 (IC 95 %: 6, limite superiore non stimabile) nei contatti pediatrici dei casi sospettati di infezione (ITTII).

Prevenzione durante un'epidemia influenzale nella comunità: all'analisi congiunta di altri due studi condotti in adulti altrimenti sani non vaccinati, oseltamivir 75 mg somministrato una volta al giorno per 6 settimane ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale da 25/519 (4,8 %) nel gruppo placebo a 6/520 (1,2 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 76 % [CI 95 % 1,6-5,7, $p = 0,0006$]) durante un'epidemia di influenza nella comunità. In questo studio il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 28 (CI 95 % 24-50).

In uno studio in pazienti anziani residenti in case di cura, l'80 % dei quali era stato vaccinato nella stagione dello studio, la dose di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per 6 settimane ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale da 12/272 (4,4 %) nel gruppo placebo a 1/276 (0,4 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 92 % [CI 95 % 1,5-6,6; p = 0,0015]). In questo studio il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 25 (CI 95 % 23-62).

Non sono stati condotti studi specifici per valutare la riduzione del rischio di complicanze.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Oseltamivir è immediatamente assorbito nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione per via orale di oseltamivir fosfato (pro-farmaco) ed è in gran parte convertito in metabolita attivo (oseltamivir carbossilato) principalmente dalle esterasi epatiche. Almeno il 75 % della dose somministrata per via orale raggiunge la circolazione sistemica come metabolita attivo. L'esposizione al pro-farmaco è inferiore al 5 % di quella al metabolita attivo. Le concentrazioni plasmatiche del pro-farmaco e del metabolita attivo sono proporzionali alla dose e non sono influenzate dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

Allo stato stazionario il volume medio di distribuzione dell'oseltamivir carbossilato nell'uomo è di circa 23 litri, un volume equivalente al liquido corporeo extracellulare. Poiché l'attività della neuraminidasi è extracellulare, l'oseltamivir carbossilato si distribuisce a tutti i siti in cui diffonde il virus dell'influenza.

Il legame di oseltamivir carbossilato con le proteine plasmatiche umane è trascurabile (circa 3 %).

Metabolismo

Oseltamivir è ampiamente convertito a oseltamivir carbossilato dalle esterasi presenti principalmente nel fegato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che né oseltamivir né il metabolita attivo agiscono come substrato o come inibitore delle principali isoforme del citocromo P450. Non sono stati identificati *in vivo* coniugati di fase 2 per nessuno dei composti.

Eliminazione

L'oseltamivir assorbito è eliminato principalmente (> 90 %) tramite conversione a oseltamivir carbossilato. Esso non viene ulteriormente metabolizzato ed è eliminato nelle urine. Nella maggior parte dei soggetti le concentrazioni plasmatiche massime dell'oseltamivir carbossilato si riducono con un'emivita compresa tra 6 e 10 ore. Il metabolita attivo è interamente eliminato tramite escrezione renale. La clearance renale (18,8 l/h) supera la velocità di filtrazione glomerulare (7,5 l/h) indicando che oltre alla filtrazione glomerulare si verifica anche la secrezione tubulare. Meno del 20 % della dose orale radiomarcata è eliminato nelle feci.

Insufficienza renale

La somministrazione di 100 mg di oseltamivir fosfato due volte al giorno per 5 giorni a pazienti con insufficienza renale di vario grado ha mostrato che l'esposizione all'oseltamivir carbossilato è inversamente proporzionale al declino della funzione renale. Per il dosaggio, vedere paragrafo 4.2.

Insufficienza epatica

Studi *in vitro* hanno stabilito che non ci si deve aspettare che vi sia un aumento significativo dell'esposizione a oseltamivir, né che vi sia un calo significativo dell'esposizione al metabolita attivo nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Allo stato stazionario l'esposizione al metabolita attivo negli anziani (età compresa tra 65 e 78 anni) è stata dal 25 al 35 % superiore a quanto riportato negli adulti di età inferiore a 65 anni a cui sono state somministrate dosi simili di oseltamivir. L'emivita osservata negli anziani è simile a quella osservata nei giovani adulti. In base all'esposizione del farmaco e alla tollerabilità, non sono necessarie

modifiche del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che non vi sia evidenza di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.2).

Bambini

Bambini di 1 anno di età o di età superiore: la farmacocinetica di oseltamivir è stata valutata in studi farmacocinetici con dose singola in bambini di età compresa tra 1 e 16 anni. La farmacocinetica a dose multipla è stata studiata in un piccolo numero di bambini arruolati in uno studio sull'efficacia clinica. I bambini più piccoli hanno eliminato sia il pro-farmaco che il metabolita attivo più velocemente degli adulti, con il risultato di una esposizione più bassa per una data dose mg/kg. Dosi di 2 mg/kg conferiscono un'esposizione a oseltamivir carbossilato simile a quella raggiunta negli adulti che assumono una singola dose di 75 mg (circa 1 mg/kg). La farmacocinetica di oseltamivir nei bambini di età superiore a 12 anni è simile a quella degli adulti.

Bambini di età compresa tra 6 e 12 mesi: dati limitati di esposizione nei bambini di età compresa tra 6 e 12 mesi derivanti da studi di farmacodinamica, farmacocinetica e da studi di sicurezza effettuati in bambini di età inferiore a 2 anni affetti da influenza, suggeriscono che per la maggior parte dei bambini di età compresa tra 6 e 12 mesi, l'esposizione secondo il dosaggio di 3 mg/kg è simile a quella osservata nei bambini più grandi e negli adulti usando il dosaggio consentito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute e genotossicità. I risultati degli studi convenzionali di cancerogenicità condotti nel ratto, hanno dimostrato una tendenza verso un incremento dose-dipendente di alcuni tipi di tumori caratteristici dei ceppi di ratti utilizzati. Prendendo in considerazione i margini di esposizione in relazione all'esposizione attesa nell'utilizzo umano, tali risultati non modificano il rapporto rischio-beneficio dell'impiego di Tamiflu nelle sue indicazioni terapeutiche adottate.

Studi di teratologia sono stati condotti nei ratti e nei conigli fino a dosi, rispettivamente, di 1500 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale. Uno studio sulla fertilità nel ratto con un dosaggio fino a 1500 mg/kg/die non ha evidenziato effetti indesiderati su nessuno dei due sessi. In studi pre- e post-natali nel ratto è stato osservato un prolungamento della durata del parto alla dose di 1500 mg/kg/die: il margine di sicurezza tra l'esposizione umana e la più alta dose priva di effetto (500 mg/kg/die) nel ratto è di 480 volte per oseltamivir e 44 volte per il metabolita attivo. Nei ratti e nei conigli l'esposizione del feto era approssimativamente pari al 15-20 % di quella della madre.

Nei ratti femmina che allattano, oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte. Limitati dati indicano che oseltamivir e il metabolita attivo sono secreti nel latte materno umano. L'estrapolazione dei dati animali porta a una stima di 0,01 mg/die e 0,3 mg/die rispettivamente per i due composti.

La possibilità di una sensibilizzazione cutanea all'oseltamivir è stata osservata in un test di "massimizzazione" nelle cavie. Circa il 50 % degli animali trattati con il principio attivo non formulato mostrava eritema dopo challenge degli animali indotti. Nei conigli è stata notata un'irritazione reversibile degli occhi.

Mentre singoli dosaggi molto elevati di oseltamivir fosfato somministrati per via orale non avevano alcun effetto nei ratti adulti, tali dosaggi provocavano tossicità nei giovani ratti di 7 giorni di età, inclusa la morte. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi di 657 mg/kg e superiori. A dosaggi di 500 mg/kg non sono stati osservati eventi avversi, anche nel caso del trattamento cronico (500 mg/kg al giorno somministrati da 7 a 21 giorni dopo il parto).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Amido pregelatinizzato (derivato da amido di mais)

Talco

Povidone

Croscarmellosa sodica

Sodio stearil fumarato

Involucro della capsula:

Gelatina

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

Titanio diossido (E171)

Inchiostro per la stampa:

Gommalacca

Titanio diossido (E171)

FD e C Blue 2 (indigotina , E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

7 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene 10 capsule confezionate in triplo blister (PVC/PE/PVDC, sigillati con alluminio).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/222/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 20 giugno 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.