

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebilfumin 30 mg capsule rigide  
Ebilfumin 45 mg capsule rigide  
Ebilfumin 75 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Ebilfumin 30 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg di oseltamivir.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### Ebilfumin 45 mg capsule rigide

Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 45 mg di oseltamivir.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### Ebilfumin 75 mg capsule rigide

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

### Ebilfumin 30 mg capsule rigide

La capsula rigida è composta da un corpo e da un cappuccio di colore giallo intenso con la scritta nera "OS 30". Dimensione della capsula: 4La capsula contiene una polvere granulata bianca.

### Ebilfumin 45 mg capsule rigide

La capsula rigida è composta da un corpo e da un cappuccio di colore bianco opaco con la scritta nera "OS 45". Dimensione della capsula: 4  
La capsula contiene una polvere granulata bianca.

### Ebilfumin 75 mg capsule rigide

La capsula rigida è composta da un corpo di colore bianco opaco e da un cappuccio di colore giallo intenso con la scritta nera "OS 75". Dimensione della capsula: 2  
La capsula contiene una polvere granulata bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### *Trattamento dell'influenza*

Ebilfumin è indicato negli adulti e nei bambini, compresi i neonati a termine, che manifestano i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità. Il trattamento si è dimostrato efficace quando iniziato entro due giorni dalla comparsa dei primi sintomi.

### Prevenzione dell'influenza

- Prevenzione post-esposizione negli individui di età pari o superiore a 1 anno dopo un contatto con un caso di influenza diagnosticato clinicamente quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- L'uso appropriato di Ebilfumin 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 età pari o superiore a 1 anno.
- Ebilfumin è indicato per la prevenzione post-esposizione dell'influenza negli infanti al di sotto di 1 anno di età nel corso di una pandemia influenzale (vedere paragrafo 5.2).

### Ebilfumin non sostituisce la vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali. Le decisioni che riguardano l'uso di oseltamivir per il trattamento e la profilassi devono tenere in considerazione ciò che si conosce circa le caratteristiche dei virus influenzali circolanti, le informazioni disponibili sui quadri di suscettibilità ai farmaci per ogni stagione e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Ebilfumin capsule rigide 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

Oseltamivir polvere per sospensione orale (6 mg/ml) pronto per l'uso rappresenta la formulazione preferita per i pazienti pediatrici e adulti che hanno difficoltà a deglutire le capsule o laddove siano necessarie dosi inferiori.

*Adulti, e adolescenti a partire da 13 anni di età*

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

Peso corporeo	Dose raccomandata per 5 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni* Pazienti immunocompromessi
> 40 kg	75 mg due volte al giorno	75 mg due volte al giorno

\*La durata raccomandata del trattamento negli adulti e negli adolescenti immunocompromessi è di 10 giorni. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

**Prevenzione post-esposizione:** 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 per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) e per gli adulti.

Peso corporeo	Dose raccomandata per 10 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni
---------------	---------------------------------	---------------------------------

		Pazienti immunocompromessi
> 40 kg	75 mg una volta al giorno	75 mg una volta al giorno

Il trattamento deve iniziare il primapossibile, entro due giorni dall'esposizione ad un individuo infetto.

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 (o un massimo di 12 settimane nei pazienti immunocompromessi; vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 1 e 12 anni

Ebifumin 30 mg, 45 mg e 75 mg capsule sono disponibili per infanti e bambini con età pari o superiore ad 1 anno.

Trattamento: si raccomandano i seguenti regimi posologici rapportati al peso per il trattamento degli infanti e dei bambini con età pari o superiore ad 1 anno:

Peso corporeo	Dose raccomandata per 5 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni* Pazienti immunocompromessi
10 kg - 15 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno
> 15 kg - 23 kg	45 mg due volte al giorno	45 mg due volte al giorno
> 23 kg - 40 kg	60 mg due volte al giorno	60 mg due volte al giorno
> 40 kg	75 mg due volte al giorno	75 mg due volte al giorno

\*La durata raccomandata del trattamento nei bambini immunocompromessi (di età  $\geq 1$  anno) è di 10 giorni. Per maggiori informazioni, vedere Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi.

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

Prevenzione post-esposizione: la dose raccomandata di Ebifumin per la prevenzione post-esposizione è:

Peso corporeo	Dose raccomandata per 10 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni Pazienti immunocompromessi
10 kg - 15 kg	30 mg una volta al giorno	30 mg una volta al giorno
> 15 kg - 23 kg	45 mg una volta al giorno	45 mg una volta al giorno
> 23 kg - 40 kg	60 mg una volta al giorno	60 mg una volta al giorno
> 40 kg	75 mg una volta al giorno	75 mg una volta al giorno

Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità: la prevenzione durante un'epidemia influenzale non è stata studiata nei bambini al di sotto di 12 anni di età.

Lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi

Trattamento:

La dose raccomandata per i lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi è di 3 mg/kg due volte al giorno. Questa è basata su dati di farmacocinetica e di sicurezza indicanti che tale dose, nei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi, produce concentrazioni plasmatiche di pro-farmaco e metabolita attivo che si prevede siano clinicamente efficaci, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello osservato nei bambini più grandi e negli adulti (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda il seguente regime posologico per il trattamento dei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi:

Peso corporeo*	Dose raccomandata per 5 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni** Pazienti immunocompromessi
3 kg	9 mg due volte al giorno	9 mg due volte al giorno

4 kg	12 mg due volte al giorno	12 mg due volte al giorno
5 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg due volte al giorno
6 kg	18 mg due volte al giorno	18 mg due volte al giorno
7 kg	21 mg due volte al giorno	21 mg due volte al giorno
8 kg	24 mg due volte al giorno	24 mg due volte al giorno
9 kg	27 mg due volte al giorno	27 mg due volte al giorno
10 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno

\* La presente tabella non è da intendersi come comprensiva di ogni possibile peso corporeo di questa popolazione. Per tutti i pazienti di età inferiore a 1 anno, deve essere usata la dose di 3 mg/kg indipendentemente dal peso del paziente.

\* Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

\*\*La durata raccomandata del trattamento nei lattanti immunocompromessi (di età compresa tra 0 e 12 mesi) è di 10 giorni. Per maggiori informazioni, vedere Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi.

Questa raccomandazione posologica non è applicabile ai bambini prematuri, ossia quelli con un'età post-concepimento inferiore a 36 settimane. Sono disponibili dati insufficienti per questi pazienti, nei quali può essere richiesto un differente dosaggio a causa dell'imaturità delle funzioni fisiologiche.

Prevenzione post-esposizione: La dose raccomandata per la profilassi nel corso di una pandemia influenzale degli infanti di età inferiore ad 1 anno è la metà della dose giornaliera di trattamento. Questa è basata su dati clinici riferiti agli infanti e ai bambini con età pari o superiore ad 1 anno e agli adulti che mostrano come una dose per la profilassi equivalente alla metà della dose giornaliera di trattamento è clinicamente efficace per la prevenzione dell'influenza. Si raccomanda il seguente regime posologico rapportati all'età per la profilassi dei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi (vedere Paragrafo 5.2 per la simulazione di esposizione):

Età	Dose raccomandata per 10 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni Pazienti immunocompromessi
0 - 12 mesi	3 mg/kg una volta al giorno	3 mg/kg una volta al giorno

Questa raccomandazione posologica non è applicabile ai bambini prematuri, ossia quelli con un'età post-concepimento inferiore a 36 settimane. Sono disponibili dati insufficienti per questi pazienti, nei quali può essere richiesto un differente dosaggio a causa dell'imaturità delle funzioni fisiologiche.

Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità: la prevenzione durante un'epidemia influenzale non è stata studiata nei bambini di età compresa tra 0 e 12 mesi.

Per istruzioni sulla preparazione della formulazione estemporanea, vedere paragrafo 6.6.

#### 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 e per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) con insufficienza renale moderata o grave. I dosaggi raccomandati sono dettagliati nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per il trattamento
> 60 (ml/min)	75 mg due volte al giorno
> 30 - 60 (ml/min)	30 mg due volte al giorno
> 10 - 30 (ml/min)	30 mg una volta al giorno
≤ 10 (ml/min)	Non raccomandato (dati non disponibili)
Pazienti in emodialisi	30 mg dopo ciascuna sessione emodialitica

Pazienti in dialisi peritoneale*	30 mg in dose singola
----------------------------------	-----------------------

\*Dati derivanti da studi in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD); quando si utilizza la dialisi peritoneale automatizzata (APD), è possibile una clearance di oseltamivir carbossilato più elevata. Se il nefrologo lo ritiene necessario, la modalità di trattamento può essere cambiata da APD a CAPD.

**Prevenzione dell'influenza:** la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti e per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) con insufficienza renale moderata o grave come dettagliato nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per la prevenzione
> 60 (ml/min)	75 mg una volta al giorno
> 30 - 60 (ml/min)	30 mg una volta al giorno
> 10 - 30 (ml/min)	30 mg a giorni alterni
≤ 10 (ml/min)	Non raccomandato (dati non disponibili)
Pazienti in emodialisi	30 mg dopo ogni seconda sessione emodialitica
Pazienti in dialisi peritoneale*	30 mg una volta alla settimana

\*Dati derivanti da studi in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD); quando si utilizza la dialisi peritoneale automatizzata (APD), è possibile una clearance di oseltamivir carbossilato più elevata. Se il nefrologo lo ritiene necessario, la modalità di trattamento può essere cambiata da APD a CAPD.

Non sono disponibili sufficienti dati clinici nei lattanti e nei bambini (di 12 anni di età e più giovani) con compromissione renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio.

#### Anziani

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

#### Pazienti immunocompromessi

**Trattamento:** la durata raccomandata della terapia per il trattamento dell'influenza nei pazienti immunocompromessi è di 10 giorni (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). Non sono necessari aggiustamenti della dose. Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile entro i primi due giorni dall'insorgenza dei primi sintomi dell'influenza.

**Profilassi stagionale:** è stata valutata una più lunga durata della profilassi stagionale fino a 12 settimane in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

I pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule possono assumere dosi appropriate di oseltamivir sospensione orale.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Oseltamivir è efficace solo contro le malattie causate dal virus dell'influenza. Non c'è dimostrazione dell'efficacia di oseltamivir in malattie causate da agenti diversi dai virus dell'influenza (vedere paragrafo 5.1).

#### Oseltamivir non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale

L'uso di oseltamivir non deve modificare la valutazione degli individui per quanto riguarda la vaccinazione antinfluenzale annuale. La protezione dall'influenza permane solo finché oseltamivir viene somministrato. oseltamivir 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. È dimostrato che la suscettibilità dei ceppi di virus influenzale circolante a oseltamivir è altamente variabile (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, i medici prescrittori devono prendere in considerazione le più recenti informazioni disponibili sui quadri di suscettibilità a oseltamivir dei virus circolanti in quel momento in modo da decidere l'uso appropriato di oseltamivir.

#### Condizione medica grave concomitante

Non è disponibile alcuna 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.

#### Pazienti immunocompromessi

Nei pazienti immunocompromessi l'efficacia di oseltamivir, sia per il trattamento che per la profilassi dell'influenza, non è stata definita con certezza (vedere paragrafo 5.1).

#### Cardiopatie / pneumopatie

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).

#### Popolazione pediatrica

Non sono attualmente disponibili dati che permettano una raccomandazione sulla dose per i bambini prematuri (età post- concepimento < 36 settimane).

#### Insufficienza renale grave

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) e negli adulti con insufficienza renale grave. Non sono disponibili sufficienti dati clinici nei lattanti e nei bambini (con età pari o superiore ad 1 anno) con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Eventi neuropsichiatrici

Sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici durante il trattamento con oseltamivir nei pazienti con influenza, in particolare nei bambini e adolescenti. Questi eventi si sono verificati anche in pazienti con influenza non trattati con oseltamivir. I pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di modificazioni dell'umore e i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere attentamente valutati per ogni paziente (vedere paragrafo 4.8).

#### Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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.

#### Probenecid

Non è richiesta alcuna 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.

#### Amoxicillina

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.

### Eliminazione renale

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, metotrexato, fenilbutazone).

### Informazioni aggiuntive

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra oseltamivir, o il suo principale metabolita, quando somministrato contemporaneamente a paracetamolo, acido acetilsalicilico, cimetidina, antiacidi (idrossidi di magnesio e alluminio, e carbonati di calcio), rimantadina o warfarin (in soggetti stabili con warfarin e senza influenza).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Lo stato influenzale è associato a complicazioni per la gravidanza e lo sviluppo fetale, con un rischio di malformazioni congenite maggiori, inclusi difetti cardiaci congeniti. Un'elevata quantità di dati sull'assunzione di oseltamivir da parte di donne in gravidanza, provenienti da report post-marketing e studi osservazionali (più di 1000 esposte nel primo trimestre), non indicano malformazioni, né tossicità fetoneonatale indotte da oseltamivir.

Tuttavia, in uno studio osservazionale, mentre non erano aumentati la maggior parte dei rischi di malformazioni, i risultati per difetti cardiaci congeniti maggiori diagnosticati entro 12 mesi dalla nascita non erano conclusivi. In questo studio, l'incidenza di difetti cardiaci congeniti maggiori conseguenti a somministrazione durante il primo trimestre di gravidanza di oseltamivir era 1,76% (7 neonati su 397 gravidanze) confrontato al 1,01% di donne non esposte al farmaco della popolazione generale (Odds ratio 1,75, intervallo di confidenza al 95% da 0,51 a 5,98). Il significato clinico di questo risultato non è chiaro, in quanto lo studio ha una potenza limitata. In aggiunta, tale studio era troppo piccolo per valutare affidabilmente la variabilità individuale di malformazioni maggiori; inoltre donne trattate con oseltamivir e donne non trattate non possono essere ritenute completamente comparabili, in particolare se queste avevano o no, uno stato influenzale.

Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di oseltamivir può essere considerato durante la gravidanza se necessario e dopo che siano state valutate le informazioni di sicurezza ed efficacia disponibili (per i dati relativi al beneficio in donne in gravidanza, vedere il paragrafo 5.1 "Trattamento dell'influenza nelle donne in gravidanza"), e la patogenicità del ceppo di virus influenzale circolante.

### Allattamento

Nei ratti femmina che allattano, oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte materno. Sono disponibili informazioni molto limitate riguardo ai bambini allattati al seno da madri che hanno assunto oseltamivir e sull'escrezione di oseltamivir nel latte materno. I pochi dati disponibili hanno dimostrato che oseltamivir e il metabolita attivo sono stati individuati nel latte materno, ma i livelli erano tanto bassi da determinare un dosaggio sub-terapeutico nel lattante. Tenendo conto di queste informazioni, della patogenicità del ceppo circolante di virus influenzale e delle 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.

### Fertilità

Sulla base dei dati preclinici, non sono stati evidenziati effetti di oseltamivir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di oseltamivir è basato sui dati relativi a 6049 pazienti adulti/adolescenti e 1473 pazienti in età pediatrica trattati con oseltamivir o placebo per l'influenza, e sui dati relativi a 3990 pazienti adulti/adolescenti e 253 pazienti in età pediatrica in trattamento con oseltamivir o placebo/nessun trattamento per la profilassi dell'influenza nell'ambito di studi clinici. Inoltre, 245 pazienti immunocompromessi (inclusi 7 adolescenti e 39 bambini) hanno ricevuto oseltamivir per il trattamento dell'influenza e 475 pazienti immunocompromessi (inclusi 18 bambini, di questi 10 trattati con oseltamivir e 8 con placebo) hanno ricevuto oseltamivir o placebo per la profilassi dell'influenza.

Negli adulti/adolescenti le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state nausea e vomito negli studi sul trattamento, e nausea, negli studi sulla prevenzione. La maggior parte di queste reazioni avverse è stata segnalata 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 segnalata con maggiore frequenza è stata il vomito. Per la maggior parte dei pazienti la comparsa di queste reazioni avverse non ha determinato la sospensione della terapia con oseltamivir.

Le seguenti reazioni avverse gravi sono state segnalate raramente da quando oseltamivir è stato commercializzato: reazioni anafilattiche o anafilattoidi, patologie epatobiliari (epatite fulminante, disturbi della funzione epatica e ittero), edema angioneurotico, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sanguinamento gastrointestinale e disturbi neuropsichiatrici (Per quanto riguarda i disturbi neuropsichiatrici vedere paragrafo 4.4).

##### Elenco in forma tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella sottostante rientrano nelle seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ). Le reazioni avverse sono state inserite nella categoria appropriata nelle tabelle in base all'analisi unificata condotta sugli studi clinici.

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

In studi di trattamento e di prevenzione negli adulti/adolescenti le reazioni avverse riferite più frequentemente con l'assunzione della dose raccomandata (75 mg due volte al giorno per 5 giorni di trattamento e 75 mg una volta al giorno per un massimo di 6 settimane per la profilassi) sono elencate nella Tabella 1.

Il profilo di sicurezza riferito in soggetti che sono stati trattati con la dose raccomandata di oseltamivir per la profilassi (75 mg una volta al giorno per un massimo di 6 settimane) era qualitativamente simile a quello osservato negli studi di trattamento, nonostante negli studi di profilassi la dose sia stata somministrata per un periodo di tempo più lungo.

**Tabella 1 Reazioni avverse negli studi con oseltamivir nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti o derivanti da segnalazioni successive alla commercializzazione**

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Bronchite, Herpes simplex,		

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro
		Rinofaringite, Infezioni del tratto respiratorio superiore, Sinusite		
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità	Reazioni anafilattiche, Reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici				Agitazione, Comportamento anomalo, Ansia, Confusione, Delirio, Vaneggiamento, Allucinazioni, Incubi, Autolesionismo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insomnia	Alterazione del livello di coscienza, Convulsioni	
Patologie dell'occhio				Alterazione della vista
Patologie cardiache			Aritmia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse Mal di gola, Rinorrea		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, Dolore addominale (incluso dolore all'addome superiore), Dispepsia		Sanguinamento gastrointestinale Colite emorragica
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici	Epatite fulminante, Insufficienza epatica, Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eczema, Dermatite, Rash, Orticaria	Edema angioneurotico, Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore, Capogiro (incluse vertigini), Stanchezza,		

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro
		Piressia, Dolore agli arti		

*Trattamento e prevenzione dell'influenza nei bambini:*

Un totale di 1473 bambini (inclusi bambini sani età compresa tra 1-12 anni e bambini asmatici età compresa tra 6-12 anni) sono stati arruolati in studi clinici con oseltamivir somministrato per il trattamento dell'influenza. Di questi, 851 bambini sono stati trattati con oseltamivir sospensione. A un totale di 158 bambini è stata somministrata la dose raccomandata di oseltamivir una volta al giorno in uno studio di profilassi post-esposizione all'interno dei nuclei familiari (n=99), in uno studio stagionale di profilassi della durata di 6 settimane (n = 49) e in uno studio stagionale di profilassi della durata di 12 settimane in soggetti pediatrici immunocompromessi (n = 10).

La tabella 2 mostra le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici sulla popolazione pediatrica.

**Tabella 2 Reazioni avverse negli studi con oseltamivir per il trattamento e la prevenzione dell'influenza nei bambini (età/dosaggio basato sul peso [da 30 mg a 75 mg una volta al giorno])**

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Otite media		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea		
<b>Patologie dell'occhio</b>		Congiuntivite (inclusi occhi rossi, secrezioni degli occhi e dolore degli occhi)		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Mal di orecchie	Patologie della membrana timpanica	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse, Congestione nasale	Rinorrea		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Vomito	Dolore addominale (incluso dolore all'addome superiore), Dispepsia, Nausea		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Dermatiti (incluse dermatiti allergiche e atopiche)	

Descrizione di una selezione di reazioni avverse:

*Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso*

L'influenza può essere associata a una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, vaneggiamento 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 patologia grave evidente.

Nei pazienti con influenza che hanno ricevuto oseltamivir ci sono state delle segnalazioni successive alla commercializzazione relative a convulsioni e vaneggiamento (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delirio, allucinazioni, agitazione, ansia, incubi), che in casi rari hanno comportato autolesionismo 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 oseltamivir alla comparsa di questi eventi. Tali eventi neuropsichiatrici sono stati segnalati anche in pazienti con influenza che non avevano assunto oseltamivir.

#### *Patologie epatobiliari*

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

#### Altre popolazioni particolari:

##### *Popolazione pediatrica (lattanti di età inferiore a 1 anno)*

In due studi volti a caratterizzare il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di sicurezza della terapia a base di oseltamivir in 135 bambini di età inferiore a 1 anno con infezione influenzale, il profilo di sicurezza è risultato simile tra le coorti di età, con vomito, diarrea ed eritema da pannolino quali eventi avversi segnalati con maggiore frequenza (vedere paragrafo 5.2). Per i lattanti di età post-concepimento inferiore a 36 settimane i dati a disposizione non sono sufficienti.

Le informazioni disponibili sulla sicurezza di oseltamivir somministrato per il trattamento dell'influenza negli infanti di età inferiore a 1 anno, provenienti da studi osservazionali prospettici e retrospettivi (nell'insieme più di 2.400 infanti di questa fascia di età), da ricerche in database epidemiologici e da segnalazioni post-marketing, suggeriscono che il profilo di sicurezza negli infanti di età inferiore a 1 anno è comparabile con il profilo di sicurezza stabilito nei bambini di 1 anno di età o più.

##### *Pazienti anziani e pazienti con cardiopatia cronica e/o patologia respiratoria cronica*

La popolazione inclusa negli studi di trattamento per l'influenza comprendeva adulti/adolescenti sani e pazienti "a rischio" (pazienti esposti a un maggiore rischio di sviluppare complicanze associate all'influenza, per es. i pazienti anziani e i pazienti con patologie cardiache o respiratorie croniche). In generale, il profilo di sicurezza nei pazienti "a rischio" è risultato qualitativamente simile a quello osservato nei pazienti adulti/adolescenti sani.

##### *Pazienti immunocompromessi*

Il trattamento dell'influenza nei pazienti immunocompromessi è stato valutato in due studi nei quali i soggetti sono stati trattati con regimi a dose standard o ad alte dosi (doppia o tripla dose) di oseltamivir (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza di oseltamivir osservato in questi studi è risultato in linea con quello riscontrato nelle precedenti sperimentazioni cliniche, nelle quali oseltamivir è stato somministrato per il trattamento dell'influenza a pazienti non immunocompromessi in tutte le fasce d'età (pazienti sani o "a rischio" [ad esempio, pazienti con comorbidità respiratorie e/o cardiache]). La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza nei bambini immunocompromessi è stato il vomito (28%).

In uno studio di profilassi di 12 settimane, su 475 pazienti immunocompromessi, in cui erano stati arruolati anche 18 bambini di età compresa tra 1 e 12 anni e superiore, il profilo di sicurezza nei 238 pazienti trattati con oseltamivir era simile a quello precedentemente osservato negli studi clinici per la profilassi con oseltamivir.

##### *Bambini con asma bronchiale preesistente*

In generale, il profilo delle reazioni avverse nei bambini con asma bronchiale preesistente è stato qualitativamente simile a quello dei bambini sani.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono state raccolte segnalazioni di sovradosaggio con oseltamivir negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio riportati non sono stati segnalati eventi avversi.

Gli eventi avversi riportati successivi a sovradosaggio erano simili per natura e distribuzione a quelli osservati a dosi terapeutiche di oseltamivir descritti nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati".

Non si conosce un antidoto specifico.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati riportati casi di sovradosaggio più frequentemente nei bambini che negli adulti e negli adolescenti. È necessario prestare attenzione quando si prepara oseltamivir sospensione orale e quando si somministra oseltamivir ai bambini.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, inibitori della neuraminidasi, 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 del virus dell'influenza A e B. Oseltamivir fosfato inibisce *in vitro* l'infezione e la replicazione del virus dell'influenza. 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.

#### Studi clinici

##### *Trattamento dell'infezione influenzale*

L'indicazione è basata su studi clinici condotti su casi di influenza a trasmissione naturale, principalmente infezioni da influenza A.

Oseltamivir è efficace solo contro le malattie causate dal virus dell'influenza. Le analisi statistiche vengono quindi presentate solo in riferimento ai soggetti infettati dal virus dell'influenza. 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 età pari o superiore a 13 anni: 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 (IC al 95 %: 4,9-5,5 giorni) del gruppo con placebo a 4,2 giorni (IC al 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 ( $\geq 65$  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 nelle donne in gravidanza: Non sono stati condotti studi clinici controllati sull'uso di oseltamivir nelle donne in gravidanza, tuttavia evidenze da studi post-marketing e osservazionali retrospettivi mostrano un beneficio dell'attuale schema posologico in questa popolazione di pazienti in termini di minore morbilità/mortalità. Risultati ottenuti da analisi farmacocinetiche indicano una bassa esposizione al metabolita attivo, tuttavia non si raccomandano aggiustamenti della dose per le donne in gravidanza in trattamento o profilassi per l'influenza (vedere paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche, Popolazioni particolari).

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 (IC al 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 FEV<sub>1</sub>

(Forced expiratory volume in the 1st second, Volume espiratorio massimo nel primo secondo) è risultato aumentato del 10,8 % nel gruppo trattato con oseltamivir rispetto al 4,7 % nel gruppo placebo ( $p = 0,0148$ ).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con oseltamivir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'influenza (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

L'indicazione nei lattanti di età inferiore a 1 anno è basata sull'estrapolazione di dati di efficacia relativi a bambini di età superiore, mentre la posologia raccomandata si basa sui dati del modello farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2).

Trattamento dell'infezione da influenza B: complessivamente, il 15 % della popolazione positiva all'influenza era infettato 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 (IC al 95 %: 0,1-1,6 giorni;  $p = 0,022$ ) il tempo per l'attenuazione di tutti i sintomi e di un giorno (IC al 95 %: 0,4-1,7 giorni;  $p < 0,001$ ) la durata di febbre ( $\geq 37,8$  °C), tosse e congestione nasale.

Trattamento dell'influenza in pazienti immunocompromessi: uno studio randomizzato in doppio cieco, volto a valutare la sicurezza e a caratterizzare gli effetti di oseltamivir sullo sviluppo di resistenza del virus dell'influenza (analisi primaria) in pazienti immunocompromessi che hanno contratto l'influenza, ha incluso 151 pazienti adulti, 7 adolescenti e 9 bambini valutabili per l'efficacia di oseltamivir (analisi secondaria, non dimensionata). Lo studio ha incluso pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi [SOT], pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HSCT], pazienti positivi all'HIV con conta dei linfociti  $CD4+ < 500$  cellule/mm<sup>3</sup>, pazienti in trattamento con immunosoppressori sistemici e pazienti con neoplasia maligna ematologica. Entro 96 ore dall'insorgenza dei sintomi, questi soggetti sono stati randomizzati al trattamento per un periodo di 10 giorni. Il regime di trattamento consisteva nella dose standard (75 mg o adeguata in funzione del peso nei bambini) due volte al giorno (73 pazienti adulti, 4 pazienti adolescenti e 4 bambini), o nella dose doppia (150 mg o adeguata in funzione del peso nei bambini) due volte al giorno (78 pazienti adulti, 3 pazienti adolescenti e 5 bambini), di oseltamivir.

Il tempo mediano alla risoluzione dei sintomi (TTRS) negli adulti e negli adolescenti è risultato simile tra il gruppo trattato con la dose standard (103,4 ore [IC al 95% 75,4-122,7]) e quello trattato con la dose doppia (107,2 ore [IC al 95% 63,9-140,0]). Il TTRS nei bambini era variabile e l'interpretazione è limitata dalla dimensione campionaria ridotta. La percentuale di pazienti adulti con infezioni secondarie nel gruppo trattato con la dose standard e nel gruppo trattato con la dose doppia si è rivelata sovrapponibile (8,2% contro 5,1%). Per quanto riguarda adolescenti e bambini, solo un paziente (un adolescente) nel gruppo trattato con la dose standard ha sviluppato un'infezione secondaria (sinusite batterica).

È stato condotto uno studio di farmacocinetica e farmacodinamica su bambini gravemente immunocompromessi (di età  $\leq 12$  anni,  $n = 30$ ) trattati con la dose standard (75 mg o adeguata in funzione del peso due volte al giorno) o la dose tripla (225 mg o adeguata in funzione del peso due volte al giorno) di oseltamivir per un periodo di adattamento della dose di 5-20 giorni a seconda della durata dello *shedding* virale (durata media del trattamento: 9 giorni). Nessun paziente nel gruppo trattato con la dose standard e 2 pazienti nel gruppo trattato con la dose tripla hanno segnalato infezioni batteriche secondarie (bronchite e sinusite).

### *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 (caso indice), è stata somministrata una volta al giorno una dose di 75 mg di oseltamivir iniziando entro 2 giorni dall'insorgenza dei sintomi nel caso indice e continuando per sette giorni. L'influenza è stata confermata in 163 dei 377 casi indice. 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 % [IC al 95 %: 6-16;  $p \leq 0,0001$ ]). L'NNT era di 10 (IC al 95 %: 9-12) tra gli individui a contatto con casi reali di influenza e di 16 (IC al 95 %: 15-19) su tutta la popolazione (ITT), indipendentemente dallo stato infettivo del caso indice.

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 (casi indice) 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 nei nuclei familiari 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 al 95 %: 26,0-81,2;  $p = 0,0042$ ]). Nei nuclei familiari dei casi indice con 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 al 95 %: 15,6-79,6;  $p = 0,0114$ ]).

Secondo un'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 al 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 al 95 %: 22,0-94,9;  $p = 0,0206$ ]). L'NNT per la popolazione pediatrica totale è stato pari a 9 (IC al 95 %: 7-24) in tutta la popolazione (ITT) e 8 (IC al 95 %: 6, limite superiore non stimabile) nei contatti pediatrici dei casi indice con infezione (ITTII).

Prevenzione post-esposizione dell'influenza in infanti con meno di 1 anno di età durante una pandemia: La prevenzione durante una pandemia di influenza non è stata studiata in studi clinici controllati in bambini con 0-12 mesi di età. Vedere Paragrafo 5.2 per i dettagli della simulazione di esposizione.

Prevenzione durante un'epidemia influenzale nella comunità: in un'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 % [IC al 95 %: 1,6-5,7,  $p = 0,0006$ ]) durante un'epidemia di influenza nella comunità. In questo studio l'NNT era di 28 (IC al 95 %: 24-50).

In uno studio condotto su pazienti anziani ricoverati 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 % [IC al 95 %: 1,5-6,6;  $p = 0,0015$ ]). In questo studio l'NNT era pari a 25 (IC al 95 %: 23-62).

Profilassi dell'influenza nei pazienti immunocompromessi: è stato condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco per la profilassi stagionale dell'influenza in 475 pazienti immunocompromessi (388 pazienti con trapianto d'organo solido [195 con placebo, 193 con oseltamivir], 87 pazienti con trapianto di cellule staminali emopoietiche [43 con placebo, 44 con oseltamivir], nessun paziente con altre condizioni immunosoppressive), inclusi 18 bambini di età compresa tra 1 e 12 anni. L'endpoint primario di questo studio era l'incidenza di influenza clinica confermata in laboratorio come determinato dalla coltura virale e/o dalla crescita di quattro volte del titolo anticorpale contro l'emagglutinina (Haemoagglutinin Inhibition, HAI). L'incidenza di influenza clinica confermata in laboratorio è stata del

2,9 % (7/238) nel braccio con placebo e del 2,1 % (5/237) nel gruppo esposto a oseltamivir (IC al 95 %: -2,3 - 4,1; p = 0,772).

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

#### *Resistenza a oseltamivir*

Studi clinici: il rischio di insorgenza di virus influenzali con ridotta sensibilità o resistenza netta a oseltamivir è stato esaminato durante studi clinici sponsorizzati da Roche. Lo sviluppo di virus resistente a oseltamivir durante il trattamento era più frequente nei bambini rispetto agli adulti, con un intervallo che andava da meno dell'1% negli adulti al 18% negli infanti con meno di 1 anno di età. I bambini che sono stati trovati portatori di virus resistente a oseltamivir hanno generalmente diffuso il virus per un periodo prolungato rispetto a soggetti con virus sensibile. Tuttavia la resistenza al trattamento con oseltamivir non ha influenzato la risposta al trattamento e provocato alcun prolungamento dei sintomi dell'influenza.

Nei pazienti adulti e adolescenti immunocompromessi trattati con la dose standard o doppia di oseltamivir per un periodo di 10 giorni, è stata osservata un'incidenza globale superiore di resistenza a oseltamivir [14,5% (10/69) nel gruppo trattato con la dose standard e 2,7% (2/74) nel gruppo trattato con la dose doppia] rispetto ai dati ricavati dagli studi condotti su pazienti adulti e adolescenti sani trattati con oseltamivir. La maggior parte dei pazienti adulti che hanno sviluppato resistenza consisteva in soggetti sottoposti a trapianto (8/10 pazienti nel gruppo trattato con la dose standard e 2/2 pazienti nel gruppo trattato con la dose doppia). La maggior parte dei pazienti con virus resistente a oseltamivir aveva contratto l'influenza di tipo A e presentava dispersione del virus prolungata.

L'incidenza della resistenza a oseltamivir osservata nei bambini immunocompromessi (di età ≤ 12 anni) trattati con oseltamivir nei due studi e valutati per la resistenza si è attestata al 20,7% (6/29). Dei sei bambini immunocompromessi in cui è stata identificata resistenza a oseltamivir emersa durante il trattamento, 3 pazienti avevano ricevuto la dose standard e 3 la dose elevata (dose doppia o tripla). La maggior parte presentava leucemia linfoblastica acuta e aveva un'età ≤ 5 anni.

#### **Incidenza della resistenza a oseltamivir negli studi clinici**

Popolazione di pazienti	Pazienti con mutazioni di resistenza (%)	
	Fenotipizzazione*	Genotipizzazione e Fenotipizzazione*
Adulti e adolescenti	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Bambini (1-12 anni)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Infanti (<1 anno)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

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

#### **Profilassi dell'influenza**

Non ci sono evidenze dell'insorgenza di fenomeni di farmacoresistenza associata all'uso di oseltamivir 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) nei pazienti immunocompetenti. Non è stata osservata resistenza durante lo studio sulla profilassi fino a 12 settimane in pazienti immunocompromessi.

Dati clinici e di sorveglianza: le mutazioni spontanee associate a ridotta sensibilità a oseltamivir *in vitro*, sono state trovate in isolati virali di influenza A e influenza B da pazienti senza precedente esposizione a oseltamivir. Ceppi resistenti selezionati durante il trattamento con oseltamivir sono stati isolati sia da pazienti immunocompetenti che da pazienti immunocompromessi. I pazienti immunocompromessi e i bambini piccoli sono a più alto rischio di sviluppare ceppi virali resistenti durante il trattamento con oseltamivir.

Si è visto che virus resistenti a oseltamivir isolati da pazienti trattati con oseltamivir e ceppi di laboratorio di virus influenzali resistenti a oseltamivir contengono mutazioni nelle neuraminidasi N1 e N2. Le mutazioni che determinano resistenza tendono a essere specifiche per i sottotipi virali. Dal 2007 la resistenza spontanea

associata alla mutazione H275Y nei ceppi H1N1 stagionali è stata rilevata sporadicamente. La suscettibilità a oseltamivir e la prevalenza di questi virus sembra variare sia in funzione della stagione che della regione geografica. Nel 2008, H275Y è stata trovata in > 99% degli isolati di virus influenzale H1N1 circolante in Europa. L'influenza H1N1 del 2009 ("influenza suina") è stata uniformemente suscettibile a oseltamivir con solo sporadici casi di resistenza in relazione sia a regimi terapeutici che profilattici.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Informazioni generali

#### *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 si diffonde il virus dell'influenza.

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

#### *Biotrasformazione*

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.

### Altre popolazioni particolari

#### Popolazione pediatrica

Lattanti di età inferiore a 1 anno: la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza di oseltamivir sono state valutate in due studi non controllati in aperto che hanno incluso bambini di età inferiore a 1 anno infettati dal virus dell'influenza (n=135). La velocità di eliminazione del metabolita attivo, corretta per il peso corporeo, si riduce nei pazienti di età inferiore a un anno. L'esposizione al metabolita risulta inoltre maggiormente variabile nei bambini più piccoli. I dati disponibili indicano che nei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi l'esposizione dopo una dose da 3 mg/kg produce esposizioni al pro-farmaco e al metabolita che si prevede siano efficaci, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello osservato nei bambini più grandi e negli adulti con la dose approvata (vedere paragrafi 4.1 e 4.2). Gli eventi avversi segnalati erano in linea con il profilo di sicurezza stabilito per i bambini più grandi.

Non vi sono dati disponibili per i lattanti di età inferiore a 1 anno per la prevenzione dell'influenza post-esposizione. La prevenzione durante un'epidemia influenzale nella comunità non è stata studiata nei bambini di età inferiore a 12 anni.

*Prevenzione dell'influenza post esposizione in infanti con meno di 1 anno di età durante una pandemia:*

La simulazione di una somministrazione una volta al giorno di 3mg/kg in infanti con <1 anno mostra un'esposizione nello stesso intervallo o in un intervallo maggiore rispetto alla somministrazione una volta al giorno di 75 mg negli adulti. L'esposizione non eccede quella per il trattamento di infanti con < 1 anno (3 mg/kg due volte al giorno) e si presume che porti ad un profilo di sicurezza paragonabile (vedere Paragrafo 4.8). Non sono stati eseguiti studi clinici di profilassi negli infanti con età <1 anno.

*Infanti e bambini con età pari o superiore ad 1 anno:* la farmacocinetica di oseltamivir è stata valutata in studi farmacocinetici con dose singola negli infanti, nei bambini e adolescenti 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 e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è simile a quella degli adulti.

*Anziani*

Allo stato stazionario l'esposizione al metabolita attivo negli anziani (età compresa tra 65 e 78 anni) è risultata 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 era 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 insufficienza renale moderata o grave (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min) (vedere paragrafo 4.2).

*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 è atteso né un aumento significativo dell'esposizione a oseltamivir, né un calo significativo dell'esposizione al metabolita attivo nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

*Donne in gravidanza*

Un'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica di popolazione indica che lo schema posologico di Ebilfumin riportato nel paragrafo 4.2 Posologia e modalità di somministrazione, comporta un'esposizione più bassa (30% come media di tutti i trimestri) al metabolita attivo nelle donne in gravidanza rispetto alle donne non gravide. Tuttavia la più bassa esposizione prevista rimane al di sopra delle concentrazioni inibitorie (valori IC95) e a un livello terapeutico per contro una gamma di ceppi di virus influenzale. Inoltre, studi osservazionali mostrano un beneficio dell'attuale regime posologico in questa popolazione di pazienti. Pertanto, nelle donne in gravidanza non si raccomandano aggiustamenti della dose nel trattamento o nella profilassi dell'influenza (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento).

*Pazienti immunocompromessi*

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici (di età < 18 anni) immunocompromessi con oseltamivir (come descritto nel paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) determina una maggiore esposizione prevista (dal 5% circa fino al 50%) al metabolita attivo rispetto a quanto osservato nei pazienti non immunocompromessi con clearance della creatinina comparabile. Dato l'ampio margine di sicurezza del metabolita attivo, nei pazienti immunocompromessi non sono necessari aggiustamenti della dose. Tuttavia, nei pazienti immunocompromessi con insufficienza renale, le dosi devono essere aggiustate come indicato al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Le analisi di farmacocinetica e farmacodinamica relative a due studi su pazienti immunocompromessi hanno indicato l'assenza di ulteriori benefici significativi con esposizioni più elevate di quelle ottenute dopo la somministrazione della dose standard.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. I risultati degli studi convenzionali di cancerogenicità condotti nel ratto, hanno dimostrato una tendenza verso un incremento dose-dipendente dell'incidenza 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 beneficio-rischio dell'impiego di oseltamivir nelle sue indicazioni terapeutiche approvate.

Studi di teratogenicità 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 reazioni avverse 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 materno. Dati limitati indicano che oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti 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 sensitizzazione 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 del sale fosfato di oseltamivir, fino al più alto dosaggio testato (1310 mg/kg), somministrati per via orale non avevano comportato reazioni avverse nei ratti adulti, tali dosaggi provocavano tossicità nei giovani ratti di 7 giorni di età, inclusa la morte. Queste reazioni sono state osservate a dosaggi di 657 mg/kg e superiori. A dosaggi di 500 mg/kg non sono state osservate reazioni avverse, 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

#### Ebilfumin 30 mg capsule rigide

##### Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato (derivato da amido di mais)

Talco

Povidone (K-29/32)

Croscarmellosa sodica

Sodio stearil fumarato.

##### Involucro della capsula

Gelatina

Titanio diossido (E171).

##### Inchiostro per la stampa

Gommalacca-45% (20% esterificata)

Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico (E1520)  
Idrossido di ammonio 28% (E527)

#### Ebilfumin 45 mg capsule rigide

##### Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato (derivato da amido di mais)  
Talco  
Povidone (K-29/32)  
Croscarmellosa sodica  
Sodio stearil fumarato.

##### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio diossido (E171).

##### Inchiostro per la stampa

Gommalacca-45% (20% esterificata)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico (E1520)  
Idrossido di ammonio 28% (E527)

#### Ebilfumin 75 mg capsule rigide

##### Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato (derivato da amido di mais)  
Talco  
Povidone (K-29/32)  
Croscarmellosa sodica  
Sodio stearil fumarato.

##### Involucro della capsula

###### Cappuccio:

Gelatina  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Titanio diossido (E171)

###### Corpo:

Gelatina  
Titanio diossido (E171)

##### Inchiostro per la stampa

Gommalacca-45% (20% esterificata)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico (E1520)  
Idrossido di ammonio 28% (E527)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

6 anni

### Conservazione della sospensione preparata in farmacia

Validità di 3 settimane quando conservata sotto ai 25°C.

Validità di 6 settimane quando conservata a 2°C-8°C.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione della sospensione preparata in farmacia vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC/PE/PVdC/Alluminio o contenitore in plastica (HDPE) con tappo in LDPE (ed essiccante).  
Confezione da 10 capsule.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Formulazione estemporanea

*Quando oseltamivir polvere per sospensione orale non è disponibile*

Oseltamivir polvere per sospensione orale (6 mg/ml) pronto per l'uso rappresenta la formulazione preferita per i pazienti pediatrici e adulti che hanno difficoltà a deglutire le capsule o laddove siano necessarie dosi inferiori. Nel caso in cui oseltamivir polvere per sospensione orale pronto per l'uso non sia disponibile, il farmacista può preparare una sospensione (6 mg/ml) a partire dalle capsule di Ebilfumin oppure gli stessi pazienti possono utilizzare le capsule per preparare la sospensione a domicilio.

Si deve preferire la preparazione preparata in farmacia rispetto a quella preparata a domicilio. Informazioni dettagliate per quanto riguarda la preparazione a domicilio sono riportate al paragrafo "Preparazione di Ebilfumin in forma liquida a domicilio" del foglio illustrativo di Ebilfumin capsule.

Siringhe orali di appropriato volume e graduate devono essere fornite sia per la somministrazione della sospensione preparata in farmacia sia per le procedure relative alla preparazione a domicilio. In entrambi i casi, sulle siringhe deve essere marcato preferibilmente il volume corretto.

### Preparazione in farmacia

#### **Sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia a partire dalla capsula**

*Adulti, adolescenti e infanti e bambini con età pari o superiore ad 1 anno che non sono in grado di deglutire le capsule intere*

Questa procedura descrive la preparazione di una sospensione da 6 mg/ml che fornirà a un paziente una quantità sufficiente di medicinale per un trattamento di 5 giorni o una profilassi di 10 giorni. Per i pazienti immunocompromessi è necessario un ciclo di trattamento di 10 giorni.

Il farmacista può preparare una sospensione di 6 mg/ml da Ebilfumin 30 mg, 45 mg o 75 mg capsule usando acqua contenente lo 0,05 % di sodio benzoato aggiunto come conservante.

In primo luogo, calcolare il volume totale che deve essere preparato e dispensato per fornire un trattamento di 5 giorni o una profilassi di 10 giorni al paziente. Il volume totale richiesto è determinato dal peso del paziente secondo raccomandazioni riportate nella tabella seguente. Per consentire un prelievo accurato fino a

10 dosi (2 prelievi per dose giornaliera per un trattamento per 5 giorni), bisogna controllare la colonna che indica la misura della perdita per la sospensione.

Per i pazienti immunocompromessi, calcolare il volume totale necessario che deve essere preparato e dispensato per fornire un ciclo di trattamento di 10 giorni al paziente. Il volume totale necessario per i pazienti immunocompromessi è indicato nella seguente tabella ed è determinato dal peso del paziente. Per consentire il prelievo di un volume accurato fino a 20 dosi (2 prelievi per dose giornaliera di trattamento per 10 giorni) occorre considerare nella preparazione la colonna indicante la stima della perdita.

**Volume della sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia sulla base del peso del paziente per un ciclo di trattamento di 5 giorni o un ciclo di profilassi di 10 giorni**

Peso corporeo (kg)	Volume totale da preparare per peso paziente (ml)	Volume totale di sospensione per peso paziente (ml)
	Misura non considerando la perdita	Misura considerando la perdita
10 kg- 15 kg	50 ml	60 ml o 75 ml*
> 15 kg- 23 kg	75 ml	90 ml o 100 ml*
> 23 kg- 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (o 150 ml)*

\*Dipende dal dosaggio delle capsule utilizzate.

**Volume della sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia sulla base del peso del paziente per 10 giorni di trattamento nei pazienti immunocompromessi**

Peso corporeo (kg)	Volume totale da preparare per peso paziente (ml)	Volume totale da preparare per peso paziente (ml)
	Stima della perdita non considerata	Stima della perdita considerata
10 kg – 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg – 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg – 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

In secondo luogo, determinare il numero delle capsule e la quantità di veicolo (acqua contenente 0,05 % di sodio benzoato aggiunto come conservante) necessari per preparare il volume totale (calcolato dalla tabella illustrata sopra) di sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia, come mostrato nella tabella seguente:

**Numero di capsule e quantità di veicolo necessari per preparare il volume totale di una sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia (per 5 giorni di trattamento o 10 giorni di profilassi)**

Volume totale di sospensione da preparare	Numero richiesto di capsule di Ebilfumin (mg di oseltamivir)			Volume di veicolo richiesto
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Usare capsule con un dosaggio diverso*	8 capsule (360 mg)	12 capsule (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 capsule (450 mg)	10 capsule (450 mg)	15 capsule (450 mg)	74 ml
90 ml	Usare capsule con un dosaggio diverso*	12 capsule (540 mg)	18 capsule (540 mg)	89 ml
100 ml	8 capsule (600 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	20 capsule (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 capsule (750 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	25 capsule (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 capsule (825 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	Usare capsule con un dosaggio diverso*	136 ml

\* Questa combinazione di dosaggi di capsule non può essere usata per realizzare la concentrazione richiesta, pertanto occorre usare capsule di dosaggio diverso.

**Numero di capsule e quantità di veicolo necessari per preparare il volume totale di una sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia (per 10 giorni di trattamento nei pazienti immunocompromessi)**

Volume totale di sospensione da preparare	Numero richiesto di capsule di Ebilfumin (mg di oseltamivir)			Volume di veicolo richiesto
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 capsule (750 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	25 capsule (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 capsule (1120 mg)	25 capsule (1120 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	185 ml
250 ml	20 capsule (1500 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	50 capsule (1500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 capsule (1800 mg)	40 capsule (1800 mg)	60 capsule (1800 mg)	296 ml

\* Poiché non esiste una combinazione di capsule con questo dosaggio che possa essere usata per realizzare la concentrazione richiesta, usare capsule con un dosaggio diverso.

In terzo luogo, seguire la procedura descritta di seguito per la preparazione della sospensione di 6 mg/ml dalle capsule di Ebilfumin:

1. In un bicchiere graduato di vetro di dimensioni adatte versare la corretta quantità di acqua e aggiungere 0,05 % di sodio benzoato come conservante.
2. Aprire le capsule di Ebilfumin nella quantità indicata e versate il contenuto di ogni capsula direttamente nell'acqua contenuta nel bicchiere graduato di vetro.

3. Con un apposito strumento di agitazione mescolare per 2 minuti.  
(Nota: Il principio attivo, oseltamivir fosfato, si dissolve facilmente in acqua. La sospensione è causata da alcuni eccipienti insolubili presenti nelle capsule di Ebilfumin).
4. Trasferire la sospensione in una bottiglia ambrata di vetro o di polietilene tereftalato (PET). Può essere utilizzata una pipetta per evitare qualsiasi perdita.
5. Chiudere la bottiglia con una capsula di chiusura a prova di bambino.
6. Mettere un'etichetta ausiliaria sulla bottiglia che indichi "Agitare delicatamente prima dell'uso".  
(Nota: La sospensione deve essere agitata delicatamente prima della somministrazione per ridurre la formazione di bolle d'aria).
7. Istruire il genitore o la persona che si prende cura del paziente che il materiale rimasto inutilizzato dopo il completamento della terapia, deve essere eliminato adeguatamente. Si raccomanda che questa informazione sia fornita o attaccando un'etichetta ausiliaria alla bottiglia o aggiungendo una frase alle istruzioni dell'etichetta della farmacia.
8. Mettere un'etichetta con la data di scadenza appropriata, conformemente alle condizioni di conservazione (vedere paragrafo 6.3).

Applicare un'etichetta della farmacia sulla bottiglia che riporti il nome del paziente, le istruzioni sul dosaggio, la data di scadenza, il nome del medicinale e ogni altra informazione necessaria per essere in conformità con le normative farmaceutiche locali. Fare riferimento alla tabella seguente per le istruzioni sul corretto dosaggio.

**Dosaggio per la sospensione di 6 mg/ml preparata in farmacia da Ebilfumin capsule per pazienti di un anno di età o più**

Peso corporeo (kg)	Dose (mg)	Volume per dose 6 mg/ml	Dose di trattamento (per 5 giorni)	Dose di trattamento (per 10 giorni*) Pazienti immunocompromessi	Dose per la profilassi (per 10 giorni)
10 kg - 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml due volte al giorno	5 ml due volte al giorno	5 ml una volta al giorno
> 15 kg - 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml due volte al giorno	7,5 ml due volte al giorno	7,5 ml una volta al giorno
> 23 kg - 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml due volte al giorno	10 ml due volte al giorno	10 ml una volta al giorno
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml due volte al giorno	12,5 ml due volte al giorno	12,5 ml una volta al giorno

\*La durata raccomandata del trattamento nei pazienti immunocompromessi (di età  $\geq 1$  anno) è di **10 giorni**. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Somministrare la sospensione preparata in farmacia con una siringa orale graduata per misurare piccole quantità di sospensione. Se possibile, contrassegnare o evidenziare sulla siringa orale il livello che corrisponde alla dose appropriata (in base alla tabella dei dosaggi sopra indicata) per ogni paziente.

La dose appropriata deve essere miscelata dal medico con una stessa quantità di alimento liquido dolce, come acqua zuccherata, sciroppo di cioccolato, sciroppo di ciliegia, guarnizioni per dessert (come caramello o salsa caramellata) per mascherare il sapore amaro.

Infanti con meno di 1 anno

Questa procedura descrive la preparazione di una sospensione da 6 mg/ml che fornirà a un paziente una quantità sufficiente di farmaco per un trattamento di 5 giorni o una profilassi di 10 giorni. Per i pazienti immunocompromessi è necessario un ciclo di trattamento di 10 giorni.

Il farmacista può preparare una sospensione di 6 mg/ml da Ebilfumin 30 mg, 45 mg o 75 mg capsule usando acqua contenente lo 0,05 % di sodio benzoato aggiunto come conservante.

In primo luogo, calcolare il volume totale che deve essere preparato e dispensato a ciascun paziente. Il volume totale richiesto è determinato dal peso del paziente secondo le raccomandazioni riportate nella tabella seguente. Per consentire un prelievo accurato fino a 10 dosi (2 prelievi per dose giornaliera di trattamento per 5 giorni), bisogna controllare la colonna che indica la misura della perdita per la sospensione.

Per i pazienti immunocompromessi, calcolare il volume totale necessario che deve essere preparato e dispensato per fornire un ciclo di trattamento di 10 giorni al paziente. Il volume totale necessario è indicato nella seguente tabella ed è determinato dal peso del paziente. Per consentire il prelievo di un volume accurato fino a 20 dosi (2 prelievi per dose giornaliera di trattamento per 10 giorni) occorre considerare nella preparazione la colonna indicante la stima della perdita.

**Volume di sospensione di 6 mg/ml preparata in farmacia sulla base del peso del paziente (per 5 giorni di trattamento o 10 giorni di profilassi)**

Peso corporeo (kg)	Volume totale da preparare per peso paziente (ml)	Volume totale di sospensione per peso paziente (ml)
	Misura non considerando la perdita	Misura considerando la perdita
≤ 7 kg	Fino a 40 ml	50 ml
> 7 kg fino a 10 kg	50 ml	60 ml o 75 ml*

\*Dipende dal dosaggio delle capsule utilizzate

**Volume della sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia sulla base del peso del paziente (per 10 giorni di trattamento nei pazienti immunocompromessi)**

Peso corporeo (kg)	Volume totale da preparare per peso paziente (ml)	Volume totale da preparare per peso paziente (ml)
	Stima della perdita non considerata	Stima della perdita considerata
≤ 7 kg	fino a 80 ml	100 ml
> 7 kg – 10 kg	100 ml	125 ml

In secondo luogo, determinare il numero delle capsule e la quantità di veicolo (acqua contenente 0,05 % di sodio benzoato aggiunto come conservante) necessari per preparare il volume totale (calcolato dalla tabella illustrata sopra) di sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia, come mostrato nella tabella seguente:

**Numero di capsule e quantità di veicolo necessari per preparare il volume totale di una sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia (per 5 giorni di trattamento o 10 giorni di profilassi)**

Volume totale di sospensione da preparare	Numero richiesto di capsule di Ebilfumin (mg di oseltamivir)			Volume di veicolo richiesto
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 capsule (300 mg)	Si prega di usare capsule con un dosaggio diverso*	10 capsule (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Si prega di utilizzare capsule con un dosaggio diverso	8 capsule (360 mg)	12 capsule (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 capsule (450 mg)	10 capsule (450 mg)	15 capsule (450 mg)	74 ml

\*Questa combinazione di dosaggi di capsule non può essere usata per realizzare la concentrazione richiesta; di pertanto occorre usare capsule di dosaggio diverso.

**Numero di capsule e quantità di veicolo necessari per preparare il volume totale di una sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia (per 10 giorni di trattamento nei pazienti immunocompromessi)**

Volume totale di sospensione da preparare	Numero richiesto di capsule di Ebilfumin (mg di oseltamivir)			Volume di veicolo richiesto
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 capsule (600 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	20 capsule (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 capsule (750 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	25 capsule (750 mg)	123,5 ml

\* Poiché non esiste una combinazione di capsule con questo dosaggio che possa essere usata per realizzare la concentrazione richiesta, usare capsule con un dosaggio diverso.

In terzo luogo, seguire la procedura descritta di seguito per la preparazione della sospensione da 6 mg/ml dalle capsule di Ebilfumin:

1. In un bicchiere graduato di vetro di dimensioni adatte versare la corretta quantità di acqua e aggiungere 0,05% di sodio benzoato come conservante.
2. Aprire le capsule di Ebilfumin nella quantità indicata e versate il contenuto di ogni capsula direttamente nell'acqua contenuta nel bicchiere graduato di vetro.
3. Con un apposito strumento di agitazione mescolare per 2 minuti.  
(Nota: Il principio attivo, oseltamivir fosfato, si dissolve facilmente in acqua. La sospensione è causata da alcuni eccipienti insolubili presenti nelle capsule di Ebilfumin).
4. Trasferire la sospensione in una bottiglia ambrata di vetro o di polietilene tereftalato (PET). Può essere utilizzata una pipetta per evitare qualsiasi perdita.
5. Chiudere la bottiglia con una capsula di chiusura a prova di bambino.
6. Mettere un'etichetta ausiliaria sulla bottiglia che indichi "Agitare delicatamente prima dell'uso".  
(Nota: La sospensione del composto deve essere agitata delicatamente prima della somministrazione per ridurre la formazione di bolle d'aria).

7. Istruire il genitore o la persona che si prende cura del paziente che il materiale rimasto inutilizzato dopo il completamento della terapia deve essere eliminato adeguatamente. Si raccomanda che questa informazione sia fornita o attaccando un'etichetta ausiliaria alla bottiglia o aggiungendo una frase alle istruzioni dell'etichetta della farmacia.
8. Mettere un'etichetta con la data di scadenza appropriata, conformemente alle condizioni di conservazione (vedere paragrafo 6.3).

Applicare un'etichetta della farmacia sulla bottiglia che riporti il nome del paziente, le istruzioni sul dosaggio, la data di scadenza, il nome del medicinale e ogni altra informazione necessaria per essere in conformità con le normative farmaceutiche locali. Fare riferimento alla tabella seguente per le istruzioni sul corretto dosaggio.

**Dosaggio per la sospensione da 6 mg/ml preparata in farmacia da Ebilfumin capsule per lattanti di età inferiore a 1 anno**

<b>Peso corporeo (arrotondato o allo 0,5 kg più vicino)</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>Volume per dose (6 mg/ml)</b>	<b>Dose di trattamento (per 5 giorni)</b>	<b>Dose di trattamento (per 10 giorni*) Pazienti immunocompromessi</b>	<b>Dose per la profilassi (per 10 giorni)</b>	<b>Dimensione del dosatore da utilizzare (con tacche da 0,1 ml)</b>
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml due volte al giorno	1,5 ml due volte al giorno	1,5 ml una volta al giorno	2,0 ml o 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml due volte al giorno	1,8 ml due volte al giorno	1,8 ml una volta al giorno	2,0 ml o 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml due volte al giorno	2,0 ml due volte al giorno	2,0 ml una volta al giorno	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml due volte al giorno	2,3 ml due volte al giorno	2,3 ml una volta al giorno	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml due volte al giorno	2,5 ml due volte al giorno	2,5 ml una volta al giorno	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml due volte al giorno	2,8 ml due volte al giorno	2,8 ml una volta al giorno	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml due volte al giorno	3,0 ml due volte al giorno	3,0 ml una volta al giorno	3,0 ml (o 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml due volte al giorno	3,3 ml due volte al giorno	3,3 ml una volta al giorno	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml due volte al giorno	3,5 ml due volte al giorno	3,5 ml una volta al giorno	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml due volte al giorno	3,8 ml due volte al giorno	3,8 ml una volta al giorno	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml due volte al giorno	4,0 ml due volte al giorno	4,0 ml una volta al giorno	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml due volte al giorno	4,3 ml due volte al giorno	4,3 ml una volta al giorno	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml due volte al giorno	4,5 ml due volte al giorno	4,5 ml una volta al giorno	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml due volte al giorno	4,8 ml due volte al giorno	4,8 ml una volta al giorno	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml due volte al giorno	5,0 ml due volte al giorno	5,0 ml una volta al giorno	5,0 ml

\*La durata raccomandata del trattamento nei lattanti immunocompromessi (di età compresa tra 0 e 12 mesi) è di **10 giorni**. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Somministrare la sospensione preparata in farmacia con una siringa orale graduata per misurare piccole quantità di sospensione. Se possibile, contrassegnare o evidenziare sulla siringa orale il livello che corrisponde alla dose appropriata (in base alla tabella dei dosaggi sopra riportata) per ogni paziente.

La dose appropriata deve essere miscelata dal medico con una stessa quantità di alimento liquido dolce, come acqua zuccherata, sciroppo di cioccolato, sciroppo di ciliegia, guarnizioni per dessert (come caramello o salsa caramellata) per mascherare il sapore amaro.

#### Preparazione a domicilio

Nel caso in cui oseltamivir polvere per sospensione orale pronto per l'uso non sia disponibile, deve essere utilizzata una sospensione preparata in farmacia a partire da Ebilfumin capsule (per istruzioni dettagliate, vedere sopra). Se non sono disponibili né oseltamivir polvere per sospensione orale pronto per l'uso, né la sospensione preparata in farmacia, la sospensione di Ebilfumin può essere preparata a domicilio.

Quando il dosaggio appropriato in capsule è disponibile alle dosi necessarie, la dose è ottenuta aprendo la capsula e miscelando il suo contenuto con non più di un cucchiaino da tè di un idoneo alimento zuccherato. Il sapore amaro può essere mascherato con prodotti come acqua zuccherata, sciroppo di cioccolato, sciroppo di ciliegia, guarnizioni per dessert (come caramello o salsa caramellata). La miscela deve essere agitata e l'intero contenuto somministrato al paziente. La miscela deve essere ingerita immediatamente dopo la sua preparazione.

Quando sono disponibili solo le capsule da 75 mg, e sono necessarie le dosi da 30 mg o da 45 mg, la preparazione della sospensione di Ebilfumin richiede ulteriori passaggi. Istruzioni dettagliate sono riportate nel paragrafo "Preparazione di Ebilfumin in forma liquida a domicilio" del Foglio illustrativo di Ebilfumin capsule.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

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

#### Ebilfumin 30 mg capsule rigide

EU/1/14/915/001 (10 (10 capsule rigide in blister)  
EU/1/14/915/002 (10 capsule rigide in contenitore)

#### Ebilfumin 45 mg capsule rigide

EU/1/14/915/003 (10 capsule rigide in contenitore)  
EU/1/14/915/004 (10 capsule rigide in blister)

#### Ebilfumin 75 mg capsule rigide

EU/1/14/915/005 (10 capsule rigide in blister)  
EU/1/14/915/006 (10 capsule rigide in contenitore)

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

Data del rinnovo più recente: 12 febbraio 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORERESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Balkanpharma-Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.  
Dupnitsa 2600  
Bulgaria

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).