

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSEFLU 30 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Oseltamivir fosfat 39.448 mg (30mg oseltamivir'e eşdeğer)

#### Yardımcı madde(ler):

- Kroskarmeloz sodyum 4 mg
- Sodyum stearil fumarat 0.8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Kap, kapak ivory opak renkli, kapsül içinde beyaz toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

OSEFLU, 1 (bir) yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde, influenza ve avian influenza profilaksisinde ve tedavisinde endikedir (bkz. kısım 4.4 ve kısım 5.3).

OSEFLU, geçici süreyle, salgın esnasında, bir doktor önerisiyle veya bir doktorun gözetiminde kullanılması şartıyla, 1 yaşından küçük çocukların influenza tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

İnfluenza tedavisi için standart doz

İnfluenza semptomlarının görüldüğü ilk veya ikinci günde tedaviye başlanmalıdır.

- Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler)

Yetişkinler ve  $\geq 13$  yaşındaki adolesanlarda tavsiye edilen doz, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül ile tedavi edilebilirler. Kapsülleri yutamayan yetişkinler ve  $\geq 13$  yaşındaki adolesanlar, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg OSEFLU süspansiyon alabilir.

- Çocuklar (1 yaş ve üstü bebekler ile 2-12 yaşındaki çocuklar)

Tavsiye edilen OSEFLU süspansiyon dozlarına alternatif olarak, kapsül yutmada zorluk çekmeyen  $>40$  kg ağırlığındaki çocuklar, günde iki kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül ile tedavi edilebilirler.

$\geq 1$  yaşındaki çocuklar için tavsiye edilen tedavi amaçlı oral OSEFLU dozları:

Vücut ağırlığı	5 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu
$\leq 15$ kg	2 x 30 mg
$> 15 - 23$ kg	2 x 45 mg
$> 23 - 40$ kg	2 x 60 mg
$> 40$ kg	2 x 75 mg

- Çocuklar (1 yaş altı bebekler)

İnfluenza salgını sırasında 1 yaş altı çocuklar için önerilen tedavi dozu günde iki kez 2 mg/kg ve 3 mg/kg arasındadır. Bu doz, daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde benzer klinik etkinliği gösteren, hastaların çoğunluğunda plasma ilaç maruziyetini sağlayan dozların gösterdiği sınırlı farmakokinetik verilere dayanmaktadır (bkz. kısım 5.2).

$< 1$  yaşındaki çocuklar için tavsiye edilen tedavi amaçlı oral OSEFLU dozları:

Yaş	5 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu
$> 3 - 12$ ay	2 x 3 mg / kg
$> 1 - 3$ ay	2 x 2.5 mg / kg
0 – 1 ay*	2 x 2 mg / kg

\* 1 ayın altındaki bebekler için OSEFLU uygulamasına ilişkin veri mevcut değildir.

OSEFLU'nun 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı, çocuklardaki herhangi bir potansiyel riske karşı tedavinin potansiyel yararı değerlendirildikten sonra hekim kararına dayalı olmalıdır.

#### İnfluenza profilaksisi için standart doz

##### - Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler)

Enfekte kişilerle yakın teması takiben, influenzanın profilaksisi için tavsiye edilen oral OSEFLU dozu 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül ile tedavi edilebilirler. Yakın temas sonrası iki gün içinde tedaviye başlanmalıdır. Toplumda görülen influenza salgını sırasında profilaksi için tavsiye edilen doz günlük 75 mg'dır. Altı haftalık süre içerisinde OSEFLU'nun güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmıştır. İlaç kullanmaya devam edildiği sürece koruma devam eder.

##### - Çocuklar (1 yaş ve üstü bebekler ile 2-12 yaşındaki çocuklar)

Tavsiye edilen OSEFLU süspansiyon dozlarına alternatif olarak, kapsül yutmada zorluk çekmeyen >40 kg ağırlığındaki çocuklar, profilaktik olarak 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül alabilirler.

≥1 yaşındaki çocuklar için tavsiye edilen profilaktik oral OSEFLU dozları:

Vücut ağırlığı	10 gün boyunca tavsiye edilen profilaksi dozu
≤ 15 kg	günde bir kez 30 mg
> 15 - 23 kg	günde bir kez 45 mg
> 23 - 40 kg	günde bir kez 60 mg
> 40 kg	günde bir kez 75 mg

##### - Çocuklar (1 yaş altı bebekler)

İnfluenza salgını sırasında 1 yaş altı çocuklar için önerilen profilaksi dozu günlük tedavi dozunun yarısıdır. Bu doz, influenzanın önlenmesinde klinik olarak etkin günlük tedavi dozunun yarısına eşdeğer profilaksi dozunu gösteren 1 yaş üstü çocuklarda ve yetişkinlerdeki klinik verilere dayanmaktadır.

< 1 yaşındaki çocuklar için tavsiye edilen tedavi amaçlı oral OSEFLU dozları:

Yaş	10 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu
> 3 – 12 ay	1 x 3 mg / kg
> 1 – 3 ay	1 x 2.5 mg / kg
0 – 1 ay*	1 x 2 mg / kg

\* 1 ayın altındaki bebekler için OSEFLU uygulamasına ilişkin veri mevcut değildir.

OSEFLU'nun 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı, çocuklardaki herhangi bir potansiyel riske karşı profilaksinin potansiyel yararı değerlendirildikten sonra hekim kararına dayalı olmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

Oral yoldan bir miktar su ile yutularak kullanılır.

OSEFLU tek başına veya yiyeceklerle birlikte alınabilir (bkz. kısım 5.2). Yiyeceklerle birlikte alınan OSEFLU bazı hastalarda toleransı artırabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

İnfluenza tedavisi için kullanılırken:

Kreatinin klerensi 30 mL/dak'nın üzerinde olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 10-30 mL/dak olan hastalarda, dozun 5 gün süreyle, günde 1 kez 75 mg OSEFLU'ya düşürülmesi önerilmektedir.

Rutin hemodiyaliz veya sürekli peritoneal diyalize giren son evre renal hastalığı olan kişilerde ve kreatinin klerensi  $\leq 10$  mL/dak olan hastalarda, tavsiye edilen bir doz bulunmamaktadır (bkz. kısım 5.2 ve kısım 4.4).

İnfluenza profilaksisi için kullanılırken:

Kreatinin klerensi 30 mL/dak'nın üzerinde olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 10-30 mL/dak olan OSEFLU alan hastalarda, dozun iki günde bir 75 mg'a veya alternatif olarak günde bir kez, bir 30 mg kapsüle veya 30 mg süspansiyona azaltılması önerilmektedir. Rutin hemodiyaliz veya sürekli peritoneal diyalize giren son evre renal

hastalığı olan kişilerde ve kreatinin klerensi  $\leq 10$  mL/dak olan hastalarda, tavsiye edilen bir doz bulunmamaktadır (bkz. kısım 5.2 ve kısım 4.4).

**Karaciğer yetmezliği:**

İnfluenza tedavisi veya profilaksisi için, hafif ve orta şiddette hepatik disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. kısım 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenlik ve farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

1 yaşın altındaki çocuklarda, OSEFLU'nun güvenliliği ve etkinliği saptanmamıştır (bkz. kısım 5.2). OSEFLU, sadece, geçici süreyle, salgın esnasında, bir doktor önerisiyle veya bir doktorun gözetiminde kullanılması şartıyla, 1 yaşından küçük çocukların influenza tedavisinde kullanılabilir. Bunun dışındaki durumlarda, OSEFLU 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. kısım 5.3).

**Geriyatrik popülasyon:**

İnfluenza tedavisi veya profilaksisi için, yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. kısım 5.2).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Oseltamivir fosfat veya ilacın içerdiği maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

OSEFLU ile influenza tedavisi gören hastalarda, özellikle çocuklarda ve adolesanlarda, konvülsiyon ve deliryum gibi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Nadir vakalarda bu olaylar kaza ile yaralanmalara yol açmıştır. OSEFLU'nun bu olaylara katkısı bilinmemektedir. Nöropsikiyatrik olaylar OSEFLU kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır (bkz. kısım 4.8).

Hastalar, özellikle çocuklar ve adolesanlar, anormal davranış belirtileri açısından dikkatle izlenmelidirler.

OSEFLU'nun influenza A ve B virüsleri dışında, diğer ajanların neden olduğu hastalıklarda etkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Kronik kalp yetmezliği ve/veya solunum yolu hastalığı olan olguların tedavisinde oseltamivirin etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu popülasyondaki tedavi ve plasebo grupları arasında komplikasyon insidansında bir farklılık gözlenmemiştir (bkz. kısım 5.1).

OSEFLU influenza aşısı yerine kullanılmaz. OSEFLU'nun, bireylerin yıllık influenza aşılması için değerlendirilmesini etkilemesi beklenmez. İnfluenzaya karşı koruma OSEFLU verilinceye kadar sürer. Güvenilir epidemiyolojik veriler toplumda influenza virüsünün dolaştığını gösterdiği takdirde OSEFLU influenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabilir. İnflüzanın tedavisi ve profilaksisi sırasında doz ayarlaması, kreatinin klerensi 10-30 mL/dak olan hastalar için önerilmektedir. Rutin hemodiyaliz ve sürekli peritoneal diyaliz tedavisi gören, son evre renal hastalığı olan kişiler ve kreatinin klerensi  $\leq 10$  mL/dak olan hastalar için tavsiye edilen bir doz bulunmamaktadır (bkz. kısım 4.2 ve kısım 5.2).

Yardımcı madde olarak kroskarmeloz sodyum ve sodyum stearil fumarat içermektedir. Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

**OSEFLU, sadece, geçici süreyle, salgın esnasında, bir doktor önerisiyle veya bir doktorun gözetiminde kullanılması şartıyla, 1 yaşından küçük çocukların influenza tedavisinde kullanılabilir (bkz. kısım 5.3).**

**16 yaşından küçük çocuklarda aspirinle birlikte kullanılmamalıdır.**

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Farmakolojik ve farmakokinetik çalışmalardan edinilen bilgilere göre, oseltamivir fosfatla klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri görülme olasılığı azdır.

Oseltamivir fosfat, çoğunlukla karaciğerde bulunan esterazlarla, büyük oranda aktif metabolitine dönüştürülür. Esterazlar için yarışmayı da kapsayan ilaç etkileşimleri, literatürde geniş olarak bildirilmemiştir. Oseltamivir ve aktif metabolitinin plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması, ilaç etkileşimleri açısından herhangi bir problem yaratmayacağını gösterir.

In vitro çalışmalar, oseltamivir fosfat veya aktif metabolitinin, mikrozomal P450 sitokrom enzimleri ve glukuronil transferazlar için iyi bir substrat olmadığını göstermiştir (bkz. kısıml 5.2 ). Oral kontraseptiflerle etkileştiğine dair bulgu yoktur.

Sitokrom P450 izoformlarının non-spesifik inhibitörü olan ve bazik veya katyonik ilaçların renal tübüler sekresyonu için yarısın simetidinin, oseltamivir veya aktif metabolitinin plazma seviyelerine hiçbir etkisi yoktur.

Renal tübüler sekresyon için yarısmayı içeren klinik olarak önemli ilaç etkileşmeleri, bu ilaçların bilinen güvenlilik sınırı, aktif metabolitin eliminasyon karakteristikleri (glomerüler filtrasyon ve anyonik tübüler sekresyon) ve bu yolakların atılım kapasitelerine bağlı olarak, olası değildir. Böbrekte aktif tübüler sekresyonun azalmasından dolayı, probenesid ile birlikte kullanım sonucunda aktif metabolit konsantrasyonu yaklaşık 2 kat artar. Ancak aktif metabolitin geniş güvenlilik sınırına bağlı olarak, probenesid ile birlikte kullanım sırasında doz ayarlaması gerekli değildir.

Amoksisilin ile birlikte kullanım, anyonik sekresyon yolakları için yarısmanın zayıflığına bağlı olarak, her iki bileşiğin plazma seviyelerini değiştirmez.

Parasetamol ile birlikte kullanım, oseltamivirin, aktif metabolitinin veya parasetamolun plazma seviyelerini etkilemez.

Parasetamol, asetil salisilik asit, simetidin veya antiasitler (magnezyum ve alüminyum hidroksitler ve kalsiyum karbonatlar) ile birlikte kullanıldığında oseltamivir veya majör metaboliti arasında hiçbir farmakokinetik etkileşim görülmemektedir. Ancak 16 yaşından kk çocuklarda aspirinle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. kısıml 4.4).

Faz III tedavi ve profilaksi klinik çalışmalarında OSEFLU, ADE-inhibitörleri (enalapril, kaptopril), tiazid diüretikleri (bendrofluazid), antibiyotikler (penisilin, sefalosporin, azitromisin, eritromisin, doksisisiklin), H<sub>2</sub>-reseptör blokörleri (ranitidin, simetidin), beta blokörler (propranolol), ksantinler (teofilin), sempatomimetikler (psödoefedrin), opioidler (kodein), kortikosteroidler, inhale bronkodilatörler ve analjezikler (aspirin, ibuprofen ve parasetamol) gibi sık kullanılan ilaçlarla uygulanmıştır. OSEFLU'nun bu bileşiiklerle birlikte

uygulanması sonucu advers olay profilinde veya sıklığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak 16 yaşından küçük çocuklarda aspirinle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. kısım 4.4).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Oseltamivir'in gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda OSEFLU kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Oseltamivir'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oseltamivir'in sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da OSEFLU tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve OSEFLU tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.



## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Klinik dışı çalışmalarda, OSEFLU verildiğinde, üreme performansı, doğurganlık ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir. Üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler insanlara yönelik potansiyel bir risk ortaya koymamaktadır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

OSEFLU'nun araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ile  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ile  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Yetişkinlerde tedavi alışmaları

İnfluenzanın tedavisi için OSEFLU alan 2107 yetişkin hastada (plasebo, günde iki kez 75 mg OSEFLU ve günde iki kez 150 mg OSEFLU alan hastaları içermek üzere) yapılan faz III çalışmada en sık bildirilen yan etkiler bulantı ve kusmadır. Bu etkiler geçicidir ve genellikle ilk dozdan sonra ortaya çıkmaktadır. Vakaların büyük oğunluğuunda bu olaylar çalışmanın bırakılmasına neden olmamıştır. Günde iki kez 75 mg olarak tavsiye edilen dozda üç hasta mide bulantısı ve aynı sayıda hasta da kusma nedeniyle tedaviyi bırakmışlardır.

Yetişkinlerde yapılan faz III çalışmalarında, bazı advers olaylar OSEFLU alan hastalarda, plasebo alan hastalara kıyasla daha sık görülmüştür. Tedavi veya profilaksi için tavsiye edilen dozda en sık görülen advers olaylar Tablo 1'de gösterilmektedir. Bu tablo sağlıklı yetişkinleri ve risk altındaki hastaları (influenza ile ilgili komplikasyonların gelişimi açısından yüksek risk altında olan yaşlı hastalar ve kronik kalp veya solunumla ilgili hastalıkları bulunan hastalar) kapsamaktadır.  $\geq 1\%$  sıklıkta görülen ve OSEFLU alan hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla nedene bağlı olmaksızın daha sık bildirilen bu olaylar bulantı, kusma, karın ağrısı ve baş ağrısıdır.

Tablo 1. Doğal yollarla edinilen influenza ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda en sık görülen advers olaylar

Tedavi *			Profilaksi	
Advers Olay	Plasebo n=1050	Oseltamivir 75 mg günde iki kez n=1057	Plasebo n=1434	Oseltamivir 75 mg günde bir kez n=1480
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>				
Yaygın:				
Bronşit	%5.0	%3.7	%1.2	%0.7
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>				
Çok yaygın:				
Baş ağrısı	%1.5	%1.6	%17.5	%20.1
Yaygın:				
Uykusuzluk	%1.0	%1.0	%1.0	%1.2
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>				
Yaygın olmayan:				
Vertigo**	%0.6	%0.9	%0.2	%0.3
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>				
Yaygın:				
Öksürük**	%1.1	%0.9	%6.0	%5.6
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>				
Çok yaygın:				
Bulantı (kusma olmaksızın)	%6.8	%10.7	%3.9	%7.0
Yaygın:				
Kusma	%3.0	%8.0	%1.0	%2.1
Diyare	%8.0	%5.5	%2.6	%3.2
Karın ağrısı	%2.0	%2.2	%1.6	%2.0

<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>				
Yaygın:				
Sersemlik	%3.0	%1.9	%1.5	%1.6
Yorgunluk**	%0.7	%0.8	%7.5	%7.9

\* Belirtilen advers olaylar, tedavi çalışmalarında günde iki kez 75 mg oseltamivir alan hasta grubunda en çok sıklıkta bildirilen tüm olayları içermektedir ve bu grupta görülme sıklığının azalmasına göre sıralanmışlardır.

\*\* Bu olaylar artık tedavi grubunda en sık bildirilen olaylar arasında yer almamaktadır.

#### Profilaksi çalışmaları

Adolesan, sağlıklı yetişkin ve yaşlıları içermek üzere, 3434 kişinin katıldığı faz III profilaksi çalışmasında, 1480 kişi tavsiye edilen doz olan günde bir kez 75 mg'ı, 6 hafta boyunca almıştır. Bu çalışma sonucu görülen advers olaylar, daha uzun bir doz süresine rağmen, tedavi sırasında gözlenenler ile çok benzerdir (bkz. Tablo 1).

Profilaksi çalışmalarında, plasebo alan kişilere göre OSEFLU alan kişilerde daha sık görülen yan etkiler; ağrı ve acı, burun akıntısı, dispepsi ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ancak belirtilen yan etkilerin ortaya çıkma sıklığı açısından OSEFLU ve plasebo alan hastalar arasında %1'den daha az fark bulunmaktadır. Genç popülasyonla karşılaştırıldığında, OSEFLU veya plasebo alan 942 yaşlı kişide, güvenlilik profili açısından klinik olarak anlamlı hiçbir fark yoktur.

#### Pediyatrik tedavi çalışmaları

İnfluenzanın tedavisi için yapılan bir faz III çalışmaya katılan 1-12 yaşlarındaki 1032 çocuğa (1-12 yaşlarında 698 sağlıklı çocuk ve 6-12 yaşlarındaki 334 astımlı çocuğu içermek üzere), oseltamivir verilmiştir. 515 çocuk oseltamivir süspansiyon tedavisi almıştır. Oseltamivir alan çocukların %1'inden fazlasında görülen advers etkiler Tablo 2'de belirtilmiştir. En sık görülen yan etki kusmadır. Oseltamivir ile tedavi edilen çocuklarda sıklıkla görülen diğer yan etkiler; karın ağrısı, burun kanaması, kulak rahatsızlıkları ve konjunktivitir. Bu olaylar, genellikle bir kez olmuş, doz verilmeye devam edilmesine rağmen düzelmiş ve vakaların büyük çoğunluğunda tedavinin kesilmesine neden olmamıştır.

Tablo 2. Doğal yollarla alınan influenzanın oseltamivir ile tedavisi yapıldığı faz III çalışmalarına katılan çocukların >%1’inde meydana gelen advers olaylar

Advers Olay	Tedavi <sup>a</sup>		Tedavi <sup>b</sup>	Profilaksi <sup>b</sup>
	Plasebo n=517	Oseltamivir 2 mg/kg bid n=515	Oseltamivir ünite dozu <sup>c</sup> n=158	Oseltamivir ünite dozu <sup>c</sup> n=99
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>				
Yaygın:				
Pnömoni	%3.3	%1.9	-	-
Sinüzit	%2.5	%1.7	-	-
Bronşit	%2.1	%1.6	%1.9	-
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>				
Yaygın:				
Lenfadenopati	%1.5	%1.0	%0.6	-
<b>Göz hastalıkları</b>				
Yaygın:				
Konjunktivit	%0.4	%1.0	-	-
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>				
Yaygın:				
Otitis media	%11.2	%8.7	%1.3	%2.0
Kulak rahatsızlığı	%1.2	%1.7	-	-
Timpanik membran hastalığı	%1.2	%1.0	-	-

<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>				
Yaygın:				
Astım (ağır astım dahil)	%3.7	%3.5	-	%1.0
Burun kanaması	%2.5	%3.1	%1.3	%1.0
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>				
Çok yaygın:				
Kusma	%9.3	%15.0	%19.6	%10.1
Yaygın:				
Diyare	%10.6	%9.5	%3.2	%1.0
Karın ağrısı	%3.9	%4.7	%1.9	%3.0
Bulanti	%4.3	%3.3	%6.3	%4.0
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>				
Yaygın:				
Dermatit	%1.9	%1.0	%0.6	-

<sup>a</sup> İnflüzanın doğal yolla oluştuğu faz III OSEFLU tedavi çalışmalarından derlenmiştir.

<sup>b</sup> Tedavi (5 gün boyunca günde 2 defa) ve profilaksi (10 gün boyunca günde bir defa) sonuçlarını karşılaştıran kontrolsüz çalışma sonuçları

<sup>c</sup> Ünite dozu: yaşa bağlı doz (bkz. kısım 4.2)

Tablo 2’de günde iki kez oseltamivir 75 mg ile tedavi çalışmalarında  $\geq$ %1 oranında raporlanan advers olaylar listelenmiştir.

Pediyatrik profilaksi

Aile içinde maruziyet sonrası, influenzanın profilaksisi için yapılan çalışmaya 1-12 yaş arası çocuklar katılmıştır. Gastrointestinal yan etkiler, özellikle kusma, en sık olarak görülenlerdir. OSEFLU bu çalışmada iyi tolere edilmiştir, advers olaylar, daha önce görülenlerle tutarlıdır (bkz. Tablo 2).

## Pazarlama Sonrası Deneyim

### **Başıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Dermatit, döküntü, egzema, ürtikeri kapsayan alerjik deri reaksiyonları gibi nadir aşırı duyarlılık reaksiyonları, alerji, anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar ve yüz ödem.

### **Psikiyatrik hastalıklar/Sinir sistemi hastalıkları**

Sıklığı bilinmiyor: OSEFLU kullanan influenza hastalarında, özellikle çocuklarda ve adolesanlarda, konvülsiyon ve deliryum (bilinç seviyesinde azalma, konfüzyon, anormal davranış, delüzyonlar, halüsinasyonlar, ajitasyon, anksiyete, kabuslar gibi belirtileri içeren) ile ilgili nöropsikiyatrik bozukluklar. Nadir vakalarda bu olaylar, kaza ile yaralanmalara yol açmıştır. OSEFLU'nun bu olaylara katkısı bilinmemektedir. Bu tarz nöropsikiyatrik olaylar OSEFLU kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır.

### **Kardiyak hastalıklar**

Sıklığı bilinmiyor: Kardiyak aritmi.

### **Gastrointestinal sistem hastalıkları**

Seyrek: OSEFLU kullanımı sonrasında gastrointestinal kanamalar. Özellikle, influenzanın seyri hafiflediğinde veya OSEFLU tedavisi kesildiğinde dinen, hemorajik kolit, anjiyonörotik ödem.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: Oseltamivir alan influenza benzeri hastalığı olan kişilerde, hepatit ve karaciğer enzimlerinde artış.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Sendromu ve toksik epidermal nekroliz, anjiyonörotik ödem.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Pediyatrik popülasyon:** 1 yaş altındaki çocuklarda influenza tedavisi için oseltamivir uygulamasına ilişkin güvenilirlik verileri, prospektif ve retrospektif gözlemsel deneyler (bu

yaş sınıfından 2400'ten fazla bebekle yapılan karşılaştırma), epidemiyolojik veri araştırmaları ve pazarlama sonrası raporlar 1 yaş ve üstü çocuklardaki güvenilirlik profilinin, 1 yaş altı bebeklerdeki güvenilirlik profiline benzer olduğunu göstermektedir.

**Geriatrik popülasyon:** Oseltamivir veya plasebo alan yaşlı hasta popülasyonunda güvenilirlik, daha genç hastalar ile karşılaştırıldığında klinik olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

**Kardiyak ve/veya solunum hastalıkları olan popülasyon:** Bu riskli grup hastada genel olarak advers etki profili sağlıklı genç yetişkinlerinki ile kalitatif olarak benzerdir.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı ile ilgili güncel bilgi bulunmamasına rağmen, akut doz aşımında kusma veya kusma olmadan bulantı görülebilir. OSEFLU'nun tek doz şeklinde 1000 mg'a kadar verilen dozlarının, bulantı ve/veya kusma görülmeksizin iyi tolere edildiği görülmüştür.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Nöraminidaz İnhibitörleri

ATC kodu: J05AH 02

Etki mekanizması

Oseltamivir fosfat, influenza A ve B virüsünün nöraminidaz enzimlerinin etkili ve selektif bir inhibitörü olan oseltamivir karboksilatın (OK) ön ilacıdır. Viral nöraminidaz enzimi, hem enfekte olmamış hücrelere viral giriş için hem de yeni oluşmuş virüs partiküllerinin enfekte olmuş hücrelerden salınımı ve bulaşıcı virüsün vücutta daha fazla yayılmasında önemlidir. Oseltamivir karboksilat, influenza A ve B virüslerinin nöraminidaz enzimlerini bloke eder. Nöraminidaz enzim aktivitesini %50 oranında inhibe etmek için gerekli OK konsantrasyonu, düşük nanomolar sınırlar içindedir. OK, aynı zamanda, *in vitro* influenza virüs enfeksiyonu ve replikasyonunu ve *in vivo* influenza virüs replikasyon ve patojenitesini de inhibe eder.

Klinik çalışmalar

OSEFLU'nun klinik etkinliği, insanlarda deneysel enfeksiyon çalışmalarında ve influenzanın doğal yolla oluştuğu faz III çalışmalarında kanıtlanmıştır.

Doğal yollarla kazanılan ve deneysel influenza çalışmalarında, OSEFLU ile tedavinin enfeksiyona karşı normal hümorale antikor yanıtını azaltmadığı görülmüştür. İnaktif aşılara antikor yanıtının, OSEFLU tedavisinden etkilenmeyeceği düşünülmektedir.

#### Doğal yolla oluşan influenza ile ilgili çalışmalar

1997-1998 yıllarında kuzey yarımkürede influenzanın yaygın olduğu dönemde yapılan faz III klinik çalışmalarda, hastalar semptomların ortaya çıkmasından sonra 40 saate kadar varan sürede OSEFLU ile tedavi edilmiştir. Hastaların %97'sinin influenza A, %3'ünün ise influenza B ile enfekte olduğu bu çalışmada, OSEFLU tedavisinin 32 saat içinde klinik olarak anlamlı influenza semptomlarını belirgin olarak azalttığı görülmüştür. OSEFLU alan influenza hastalarında, hastalığın şiddeti plaseboya göre %38 azalmıştır. Ayrıca OSEFLU, sağlıklı genç yetişkinlerde antibiyotik tedavisi gerektiren influenzaya bağlı komplikasyonların (bronşit, pnömoni, sinüzit ve otitis media) görülme sıklığını %50 oranında azaltmıştır. Bu faz III klinik çalışmalarda, virüs yayılım süresi ve viral titrelele ait EAA (eğri altında kalan alan)'daki düşüşe dayalı antiviral aktivite ile ilişkili olarak, ikincil etkinlik parametresi açık şekilde ispatlanmıştır.

Yaşlı popülasyonda yapılan tedavi çalışması verileri, beş gün boyunca günde iki kez 75 mg OSEFLU tedavisinin, genç yetişkin tedavi çalışmalarında gözlenen ile benzer şekilde, ortalama hastalık süresinde klinik olarak anlamlı bir düşüş ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmada, influenza ile birlikte kronik kalp hastalığı ve/veya solunum yolları hastalığı olan 13 yaşından büyük çocuklara OSEFLU veya plasebonun aynı rejimi uygulanmıştır. OSEFLU veya plasebo alan hastalar arasında, semptomların hafiflemesindeki ortalama süre açısından fark olmasa da, OSEFLU alan hastalarda ateşli hastalık süresinin yaklaşık bir gün kısaldığı gözlenmiştir. Etkin tedavi ile birlikte, 2. ve 4. günlerde virüs yayan hastaların oranında da belirgin bir düşüş olmuştur. OSEFLU'nun güvenilirlik profili açısından risk altındaki popülasyon ile genel yetişkin popülasyon arasında hiçbir fark bulunmamaktadır.

#### Çocuklarda influenza tedavisi

Toplumda influenza virüsünün bulunduğu bir dönemde, ateş (37.7°C) ile birlikte bir solunum semptomu (öksürük veya nezle) olan 1-12 yaş (ortalama yaş 5.3) arası çocuklarda, çift-kör plasebo kontrollü bir tedavi çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada, influenza hastalarının %67'si influenza A, %33'ü ise influenza B ile enfekte olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında,



semptomların ortaya çıkışından sonra 48 saat içinde başlatılan OSEFLU tedavisi, tedavi süresini belirgin şekilde, 35.8 saat kısaltmıştır. Hastalığın süresi, öksürük ve nazal konjesyonun hafiflemesi, ateşin düşmesi, sağlığın ve aktivitenin normal haline dönmesine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. OSEFLU alan çocuklarda, akut otitis media gelişme oranı %40 azalmıştır ve OSEFLU alan çocuklar, plasebo alanlara göre 2 gün önce normal sağlık ve aktivitelerine dönmüşlerdir.

İkinci bir çalışma %53.6'sı influenza-pozitif olan 6-12 yaşlarındaki 334 astımlı çocukta yapılmıştır. Oseltamivir tedavi grubunda hastalığın ortalama süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmamıştır. 6. gün (tedavinin son günü) itibari ile FEV<sub>1</sub>, oseltamivir tedavi grubunda %10.8 artarken plasebo grubunda (p=0.0148) %4.7'lik artış görülmüştür.

Yetişkin ve adolesanlarda influenza profilaksisi ile ilgili çalışmalar

Doğal yolla oluşan influenza A ve B'nin önlenmesinde OSEFLU'nun etkinliği, üç ayrı faz III çalışmasında kanıtlanmıştır.

Yetişkin ve adolesanlarda yapılan bir faz III çalışmada, semptomların ortaya çıkmasından sonraki 2 gün içinde OSEFLU tedavisine başlanmış ve 7 gün boyunca devam edilmiştir.

Bu çalışma sonucunda, temasa bağlı olarak oluşan influenza hastalığının görülme sıklığını %92 oranında anlamlı olarak azaltmıştır.

18-65 yaş arası aşı olmamış ya da sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada, OSEFLU toplumda influenza salgının olduğu bir dönemde, klinik influenza hastalığının görülme sıklığını %76 oranında belirgin olarak azaltmıştır. Bu çalışmaya katılan kişiler OSEFLU'yu 42 gün boyunca almışlardır.

Çalışma döneminde %80'i aşılanmış olan ve 42 gün boyunca OSEFLU alan, bakım evlerinde yaşayan yaşlı kişilerde yapılan bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada, OSEFLU klinik influenza hastalığının görülme sıklığını %92 oranında ve influenza ile ilişkili bronşit, pnömoni ve sinüzit görülme sıklığını %86 oranında belirgin olarak azaltmıştır.

Her üç klinik çalışmada profilaksi için OSEFLU alan kişilerin yaklaşık %1'inde, doz uygulanması döneminde influenza gelişmiştir. Bu faz III klinik çalışmalarda, OSEFLU virüs yayılmasının görülme sıklığını belirgin bir şekilde azaltmış ve aile içinde virüs taşınmasını başarıyla önlemiştir.

Çocuklarda influenza profilaksisi ile ilgili çalışmalar

Aile içinde maruziyet sonrası doğal yolla oluşan influenza'nın önlenmesinde OSEFLU'nun etkinliği profilaksi çalışmasında 1-12 yaşlarındaki çocukları içeren grupta gösterilmiştir. Bu

çalışmanın birincil etkinlik parametresi laboratuvar tarafından onaylanan klinik influenzanın görülmesidir. Bu çalışmada başlangıçta virüs dağılımı görülmeyen çocuklarda 10 gün boyunca, günde bir defa alınan 30 ila 75 mg OSEFLU oral süspansiyon, laboratuvar tarafından onaylanan klinik influenza görülme sıklığını profilaksi almayan grupta %21'den (15/70), profilaksi grubunda %4'e (2/47) düşürmüştür.

### Viral direnç

Hastalığa maruz kalındıktan sonraki dönemde (7 gün), aile içi maruziyet oluşan gruplarda (10 gün) ve mevsimsel (42 gün) influenza profilaksisi ile ilgili bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda, OSEFLU kullanımı ile ilişkili ilaç direnci oluşumuna dair hiçbir kanıt yoktur.

İnfluenza tedavisinde klinik kullanım sırasında ilaca karşı direnç oluşumu riski kapsamlı şekilde incelenmiştir. Doğal yolla edinilmiş enfeksiyonla ilgili olarak yapılan tüm klinik çalışmalarda, tedavi dozundan bağımsız olarak, oseltamivire dirençli virüs taşıdığı saptanan hastaların insidansı, yetişkinler ve adolesanlar için tek başına fenotipleme ile %0.32 (4/1245), genotipleme ve fenotipleme ile %0.4 (5/1245) (çalışmaların tümünde tam genotipleme gerçekleştirilmemiştir) ve 1-12 yaşındaki çocuklarda bu oranlar sırasıyla %4.1 (19/464) ve %5.4 (25/464) bulunmuştur. Tüm bu hastaların oseltamivir karboksilata dirençli virüsü yalnızca geçici olarak taşıdıkları bulunmuştur. Hastalarda virüsün etkisi kalmamış ve klinik kötüleşme belirtisi göstermemişlerdir.

*In vitro* çalışmalarda veya yayınlanmış literatürlerde viral nöraminidazda birçok farklı direnç mutasyonları gösterilmiştir. Direnç mutasyonları viral alt tipe özgü olma eğilimindedir. Azalan duyarlılık derecesi, N1'deki I222V mutasyonu için 2 kattan N2'deki R292K mutasyonu için 30.000 kata kadar olmak üzere farklı mutasyonlar için belirgin farklar gösterir. Nöraminidazdaki direnç mutasyonları influenza B'de *in vitro* olarak seçilmemiştir. Klinik çalışmalarda ve OSEFLU ile tedavi edilen hastalardaki virüslerde, oseltamivir karboksilata karşı direnç/azalan duyarlılık kazandıran N1 nöraminidazı mutasyonları H274Y ve bir durumda N294S; N2 nöraminidazı mutasyonları ise E119V, R292K ve birer durumda N294S ve SASG245-248del'dir. İnfluenza B nöraminidazında duyarlılıkta 4 kat azalma sağlayan bir G402S örneği rapor edilmiş ve immün kompromize bir çocukta bir D198N örneği (10 kat azalma) rapor edilmiştir.

Dirençli nöraminidaz genotiplerine sahip virüslerde, doğal tip virüsler ile karşılaştırıldığında değişen derecelerde uygunluk kaybı vardır. Fareler ve gelinciklerdeki infektivite, patojenisite ve geçiş çalışmaları, N2'deki R292K mutasyonunun N2'deki E119V ve B'deki D198N ile

önemli bir dezavantaja sahip olarak, doğal tipten çok az farklılık sergilediğini gösterir. N1'deki H274Y ve N2'deki N294S'nin orta dereceli olduğu görülür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Oseltamivir, oseltamivir fosfatın oral uygulamasından sonra, mide-bağırsak kanalından hızla emilir ve çoğunlukla hepatik esterazlarla aktif metabolite dönüştürülür. Aktif metabolitin plazma konsantrasyonları 30 dakika içinde ölçülebilir düzeye, uygulanan doz sonrası 2-3 saat içinde ise yaklaşık maksimum seviyeye ulaşır.

#### Dağılım:

İnsanlarda aktif metabolitin ortalama dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ) yaklaşık 23 litredir. Gelincik, fare ve tavşanlarda gösterildiği üzere aktif kısım, influenza enfeksiyonunun tüm kilit noktalarına ulaşır. Bu çalışmalarda, oseltamivir fosfatın oral uygulamasından sonra, aktif metabolit, akciğer, bronkoalveolar lavaj, nazal mukoza, orta kulak ve trakede antiviral konsantrasyonlarda görülmüştür. Aktif metabolit ihmal edilebilir bir oranda (yaklaşık %3) plazma proteinlerine bağlanır. Ön ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %42'dir. Bu seviyeler, önemli ilaç etkileşmelerine neden olabilecek düzeyde değildir.

#### Biyotransformasyon:

Oseltamivir fosfat, çoğunlukla karaciğerde bulunan esterazlarla büyük oranda aktif metabolitine dönüştürülür. Oseltamivir ve aktif metaboliti, sitokrom P450 izoformlarının inhibitörü veya bu enzimler için substrat değildirler (bkz. kısım 4.5).

#### Eliminasyon:

Absorbe olan oseltamivir başlıca (>%90) aktif metabolitine dönüştürülerek elimine edilir. Aktif metabolit ileri metabolizmaya uğramaz ve idrarla elimine edilir. Çoğu vakada, aktif metabolitin plazmadaki yarılanma süresi 6-10 saattir. Aktif madde renal yolla tamamen (>%99) elimine edilir. Renal klerens (18.8 L/saat), glomerüler filtrasyon hızını (7.5 L/saat) geçerek, glomerüler filtrasyona ek olarak tübüler sekresyonun da meydana geldiğini gösterir. Oral radyasyonla işaretlenmiş dozun %20'den azı dışkı ile elimine edilir.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Aktif metabolitin plazma konsantrasyonları dozla doğru orantılıdır ve ilaç yiyeceklerle birlikte alındığında değişmez (bkz. kısım 4.2).

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Farklı seviyelerde böbrek yetmezliği olan hastalara 5 gün boyunca günde iki kez 100 mg OSEFLU uygulaması, aktif metabolit konsantrasyonu ile renal fonksiyon bozukluğunun ters orantılı olduğunu göstermiştir.

#### İnfluenza tedavisi

Kreatinin klerensi 30 mL/dak'nın üstünde olan hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 10-30 mL/dak olan hastalarda, OSEFLU dozunun 5 gün boyunca günde bir kez 75 mg'a düşürülmesi önerilmektedir. Rutin hemodiyaliz ve sürekli peritoneal diyaliz tedavisi gören, son evre renal hastalığı olan kişiler ve kreatinin klerensi  $\leq 10$  mL/dak olan hastalar için tavsiye edilen bir doz bulunmamaktadır (bkz. kısım 4.2 ve kısım 4.4).

#### İnfluenza profilaksisi

OSEFLU kullanan ve kreatinin klerensi 10-30 mL/dak olan hastalarda, OSEFLU dozunun gün aşırı 75 mg'a veya her gün 30 mg süspansiyona düşürülmesi önerilmektedir. Rutin hemodiyaliz ve sürekli peritoneal diyaliz tedavisi gören, son evre renal hastalığı olan kişiler ve kreatinin klerensi  $\leq 10$  mL/dak olan hastalar için tavsiye edilen bir doz bulunmamaktadır (bkz. kısım 4.2 ve kısım 4.4).

#### Karaciğer yetmezliği:

In vitro çalışmalar ve hayvan çalışmalarına dayanarak, oseltamivir veya aktif metabolitine maruziyette belirgin artışlar beklenmez ve bu sonuçlar klinik çalışmalarda, hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir. (bkz. kısım 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenilirlik ve farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır.

#### Geriatrik hastalar:

Yaşlı hastalar (65-78 yaş arası) ile karşılaştırılabilir dozlarda OSEFLU verilen genç yetişkinler karşılaştırıldığında, yaşlı hastalarda kararlı durumdaki aktif metabolit konsantrasyonunun % 25-35 daha fazla olduğu görülmüştür. Yaşlı hastalarda ilacın yarılanma süreleri, genç yetişkinlerle yaklaşık aynı değerlerde bulunmuştur. İnfluenza profilaksisi veya

tedavisi sırasında, ilaç konsantrasyonu ve tolerans açısından, yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. kısım 4.2).

#### Pediyatrik hastalar:

OSEFLU kapsülün farmakokinetiği 1-16 yaşındaki çocuklarda yapılan bir tek doz farmakokinetik çalışmada değerlendirilmiştir. Çoklu doz farmakokinetiği 3-12 yaşındaki az sayıda çocuğun katıldığı bir klinik çalışmada araştırılmıştır. Verilen mg/kg doz için küçük çocukların, ön ilacı ve aktif metaboliti, yetişkinlere göre daha hızlı elimine ettiği görülmüştür. 2 mg/kg'lık doz verilen çocuklar ile 75 mg'lık (yaklaşık 1 mg/kg) tek kapsül alan yetişkinler karşılaştırıldığında, karşılaştırılabilir oseltamivir karboksilat konsantrasyonları gözlenmiştir. 12 yaşın üstündeki çocuklarda oseltamivirin farmakokinetiği, yetişkinlerde gözlenen ile benzerdir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Preklinik veriler, gerçekleştirilen klasik güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmaları baz alındığında insanlar için herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Karsinojenik potansiyeli tayin etmek üzere gerçekleştirilen üç çalışmadan (oseltamivir ile sıçan ve fareler üzerinde gerçekleştirilen iki yıllık çalışma ve aktif metabolit ile farelerde gerçekleştirilen altı aylık Tg:AC transjenik tayini) negatif sonuç alınmıştır.

Genotoksisite deneylerinin standart dizilerinde oseltamivir ve aktif metaboliti negatif sonuçlar vermiştir.

Sıçanlarda maksimum 1500 mg/kg/gün dozunda yapılan fertilité çalışmalarında her iki cinsiyette de yan etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda sırasıyla maksimum 1500 mg/kg/gün ve 500 mg/kg/gün dozlarında teratoloji çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Embriyofetal gelişim üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Maksimum 1500 mg/kg/gün dozu ile sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir fertilité çalışmasında her iki cinsiyet için de herhangi bir advers etki ortaya konmamıştır. Prenatal ve postnatal sıçan çalışmalarında, 1500 mg/kg/gün dozunda doğumlarda gecikme kaydedilmiştir: İnsan maruziyeti ve sıçanlardaki maksimum etki görülmeyen doz (500 mg/kg/gün) arasındaki güvenlik sınırı sırasıyla oseltamivir için 480 ve aktif metabolit için 44 katıdır. Sıçanlardaki ve tavşanlardaki fetal maruziyet anne sıçan maruziyetinin yaklaşık %15 ila 20'sini teşkil etmiştir.

Emziren sıçanlarda oseltamivir ve aktif metabolit süte geçmiştir. Oseltamivirin veya aktif metabolitinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak hayvanlara ait verilerin ekstrapolasyonu, ilgili bileşikler için sırasıyla 0.01 mg/gün ve 0.3 mg/gün'lük tahminler ortaya koymaktadır.

Kobaylarda gerçekleştirilen bir "maksimizasyon" çalışmasında, oseltamivire karşı bir deri hassasiyeti potansiyeli tespit edilmiştir. Formüle edilmemiş etkin madde ile tedavi edilen hayvanların yaklaşık %50'sinde maruz bırakılan hayvanların tespitini takiben eritema görülmüştür. Tavşanların gözlerinde geri dönüşümlü iritasyon tespit edilmiştir.

Oseltamivir fosfatın çok yüksek oral tek dozları yetişkin sıçanlarda hiçbir etkiye sahip değilken, bu dozlar 7 günlük juvenil sıçan yavrularında, ölüm dahil, toksisiteler ile sonuçlanmıştır. Bu etkiler 657 mg/kg ve daha yüksek dozlarda görülmüştür.

Kronik tedaviyi takiben dahil olmak üzere, 500 mg/kg dozda (7. ve 21. günler arasında post partum uygulanan 500 mg/kg/gün), hiçbir advers etki görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Pre-jelatinize nişasta

Kroskarmeloz sodyum

Talk

Sodyum stearil fumarat

Jelatin

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 kapsül, PVC/PVDC/ Alü. blister'de ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti

Tozkoparan Mahallesi

Eski Çırpıcı Çıkmaızı Sokak No: 1/405 Güngören / İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 67 38

Faks: 0 212 481 67 38

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

222/56

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**