

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSEFLU 75 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

- Oseltamivir fosfat 98.50 mg (75 mg oseltamivir'e eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

- Kroskarmelloz sodyum 10.00 mg
- Sodyum stearil fumarat 2.00 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Açık gri opak kap, ivory opak kapak, 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. bölüm 4.4 ve bölüm 5.3).

OSEFLU, geçici süreyle, salgın esnasında, bir doktor önerisiyle veya bir doktorun gözetiminde kullanılması şartıyla, 1 yaşından küçük çocukların influenza profilaksisinde ve tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.2).

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 ≥ 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 ≥ 13 yaşındaki adolesanlar, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg OSEFLU saşe alabilir.

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

Tavsiye edilen OSEFLU saşe 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.

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

<u>Vücut ağırlığı</u>	<u>5 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu</u>
≤ 15 kg	günde iki kez 30 mg
> 15 - 23 kg	günde iki kez 45 mg
> 23 - 40 kg	günde iki kez 60 mg
> 40 kg	günde iki kez 75 mg

12 aylıktan küçük bebekler için tavsiye edilen tedavi amaçlı oral OSEFLU dozları:

İnfluenza salgını esnasında, 12 aylıktan küçük bebekler için tavsiye edilen tedavi dozu günde iki kez 2 mg/kg - 3 mg/kg arasındadır. Bu doz tavsiyesi, sınırlı farmakokinetik veriye dayanmaktadır. Bu verilere göre, tavsiye edilen dozda tedavi alan 12 aylıktan küçük bebek hastaların çoğunluğunda, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde etkinliği klinik olarak gösterilmiş olanlara benzer plazma ilaç maruziyetleri sağlanmıştır (bkz. bölüm 5.2).

Aşağıda 1 yaşından küçük bebeklerin tedavisi için önerilen ağırlığa göre ayarlanan dozlama rejimleri verilmektedir.

Yaş	5 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu
3 aylıktan büyük, 12 aylıktan küçük bebeklerde	günde iki kez 3mg/kg
1 aylıktan büyük, 3 aylıktan küçük bebeklerde	günde iki kez 2,5 mg/kg
*1 aylıktan küçük bebeklerde	günde iki kez 2 mg/kg

*1 aylıktan küçük bebeklerde oseltamivir kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. 1 yaşından küçük bebeklere OSEFLU uygulaması, bebekte meydana gelebilmesi muhtemel risklere karşı ilaç tedavisinin potansiyel faydası doktor tarafından dikkatlice değerlendirildikten sonra karar verilmelidir.

Yaş bağı doz tavsiyeleri prematüre (örneğin, postmenstrüel yaşı 37 haftadan küçük olanlar) bebekler için değildir. Fizyolojik fonksiyonlarının tam olarak gelişmemiş olmasına bağı olarak farklı dozlara ihtiyaç duyabilecek bu hastalar için yetersiz veri mevcuttur.

Influenza 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. Enfekte kişilerle 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 saşe 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:

<u>Vücut ağırlığı</u>	<u>10 gün boyunca tavsiye edilen profilaksi dozu</u>
≤ 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

12 aylıktan küçük bebekler için tavsiye edilen maruziyet sonrası profilaksi amaçlı oral OSEFLU dozları:

İnfluenza salgını esnasında, 12 aylıktan küçük bebekler için tavsiye edilen (günlük) oral profilaksi dozu günlük tedavi dozunun yarısı kadardır. Bu, influenzayı önlemek için tedavi dozunun yarısına eşdeğer profilaksi dozunun klinik olarak etkinliğini gösteren 1 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerdeki klinik verilere dayanmaktadır. Aşağıda 1 yaşından küçük bebeklerin profilaksisi için önerilen ağırlığa göre ayarlanan dozlama rejimleri verilmektedir.

Yaş	10 gün boyunca tavsiye edilen profilaksi dozu
3 aylıktan büyük, 12 aylıktan küçük bebeklerde	günde bir kez 3 mg/kg
1 aylıktan büyük, 3 aylıktan küçük bebeklerde	günde bir kez 2,5 mg/kg
*1 aylıktan küçük bebeklerde	günde bir kez 2 mg/kg

*1 aylıktan küçük bebeklerde oseltamivir kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

1 yaşından küçük bebeklere OSEFLU uygulaması, bebekte meydana gelebilmesi muhtemel risklere karşı ilaç tedavisinin potansiyel faydası doktor tarafından dikkatlice değerlendirildikten sonra karar verilmelidir.

Bu yaş baz alınarak verilen doz tavsiyeleri prematüre (postmenstrüel yaşı 37 haftadan küçük olanlar) bebekler için değildir. Fizyolojik fonksiyonlarının tam olarak gelişmemiş olmasına bağlı olarak farklı dozlara ihtiyaç duyabilecek bu hastalar için yetersiz veri mevcuttur.

Uygulama şekli:

Oral yoldan bir miktar su ile yutularak kullanılır.

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

Ekstemporane (kullanım anında hazırlanan) formülasyon

OSEFLU saşenin bulunmadığı durumlarda

Kapsül yutamayan yetişkinler, adolesanlar veya çocuklar, OSEFLU saşenin bulunmadığı durumlarda, acı tadı maskeleyerek için uygun tatlandırılmış bir gıdanın az bir miktarı içine kapsül içindeki tozu boşaltıp karıştırarak OSEFLU dozunu alabilirler (bkz. bölüm 6.6).

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; günde iki kez 75 mg kullanmaya devam edilebilir.

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

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

İnfluenza profilaksisi için kullanılırken:

Kreatinin klerensi 30 mL/dak'nın üzerinde olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir; günde bir kez 75 mg kullanmaya devam edilebilir.

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 saşeye azaltılması önerilmektedir.

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

Böbrek yetmezliği olan çocuklarda herhangi bir doz tavsiye edilebilmesi için klinik veriler yetersizdir.

Karaciğer yetmezliği:

İnfluenza tedavisi veya profilaksisi için, hafif ve orta şiddette hepatik disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır. Karaciğer yetmezliği olan pediyatrik hastalarda çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

1 yaşın altındaki çocuklarda, oseltamivirin güvenliliği ve etkinliği saptanmamıştır (bkz. bölüm 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. bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

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

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar:

12 haftaya kadar, daha uzun süreli mevsimsel profilaksi, bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

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

Oseltamivir 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. Oseltamivirin bu olaylara katkısı bilinmemektedir. Nöropsikiyatrik olaylar oseltamivir kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8).

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

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

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda oseltamivir tedavisinin veya profilaksisinin güvenliliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmamıştır (bkz. bölüm 5.1).

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. bölüm 5.1).

Prematüre bebekler (postmenstrüel yaş* <37 hafta) için bir doz tavsiyesi sağlayan veri halihazırda mevcut değildir.

*Son normal menstrüel siklusun ilk günü ile değerlendirme günü arasındaki zaman, gestasyonel yaş artı postnatal yaş.

OSEFLU influenza aşıısı yerine kullanılmaz. OSEFLU'nun, bireylerin yıllık influenza aşılanması için değerlendirilmesini etkilemesi beklenmez. İnfluenzaya karşı koruma OSEFLU verinceye kadar sürer. Güvenilir epidemiyolojik veriler toplumda influenza virüsünün dolaşığını 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 ≤ 10 mL/dak olan hastalar için tavsiye edilen bir doz bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği olan çocuklarda herhangi bir doz tavsiye edilebilmesi için klinik veriler yetersizdir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Yardımcı madde olarak kroskarmelloz sodyum ve sodyum stearil fumarat içermektedir. Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder, bu dozda herhangi bir yan etki gözlenmez.

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

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 yarışımayı da kapsayan ilaç etkileşmeleri, literatürde

geniş olarak bildirilmemiştir. Oseltamivir ve aktif metabolitinin plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması, ilaç etkileşmeleri 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. bölüm 5.2). Oral kontraseptiflerle etkileştğine dair bulgu yoktur.

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

Renal tübüler sekresyon için yarışmayı içeren klinik olarak önemli ilaç etkileşmeleri, bu ilaçların bilinen güvenlilik sınırı, aktif metabolitin eliminasyon karakteristikleri (glomerüler filtrasyon ve anyonik tübüler sekresyon) ve bu yolların 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 renal fonksiyonları normal olanlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Amoksisilin ile birlikte kullanım, anyonik sekresyon yolları için yarışmanın zayıflığına bağlı olarak, her iki bileşimin plazma seviyelerini değiştirmez.

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

Parasetamol, asetik salisilik asit, simetidin veya antiasitler (magnezyum ve alüminyum hidroksitler ve kalsiyum karbonatlar) ile birlikte kullanıldığında oseltamivir veya majör metaboliti arasında hiçbir farmakokinetik etkileşim görülmemektedir.

Faz III tedavi ve profilaksi klinik çalışmalarında oseltamivir fosfat, ACE-inhibitörleri (enalapril, kaptopril), tiazid diüretikleri (bendrofluazid), antibiyotikler (penisilin, sefalosporin, azitromisin, eritromisin, doksisisiklin), H₂-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. Oseltamivir fosfat'ın bu bileşiklerle birlikte uygulanması sonucu advers olayprofilinde veya sıklığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Aynı yolla atılan ve dar terapötik aralığı olan ilaçlar (örneğin, klorpropamid, metotreksat, fenilbutazon) kullanan olgulara oseltamivir reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

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)

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

Gebelik dönemi

Oseltamivir kullanan gebe kadınlarda kontrollü çalışma yürütülmemiş olmasına rağmen, pazarlama sonrası ve retrospektif gözlemsel izleme raporlarından elde edilen sınırlı veriler mevcuttur. Bu veriler hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile birlikte, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Mevcut güvenilirlik verileri, sirkülasyondaki influenza virüs suşunun patojenisitesi ve gebe kadının altta yatan durumu göz önünde tutularak, gebe kadınlarda OSEFLU kullanılabilir.

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

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oseltamivir'in sütle atıldığını göstermektedir. Oseltamivir'in insan sütüyle atıldığına ilişkin ise çok sınırlı veri mevcuttur. Bu sınırlı veriler, oseltamivir ve aktif metabolitinin anne sütünde saptandığını göstermektedir. Ancak, sütte saptanan seviyeler çok düşüktür ve bu sebeple bebeğe terapötik dozun altında bir miktarı geçecektir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da OSEFLU tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, sirkülasyondaki influenza virüs suşunun patojenisitesi, emzirmenin çocuk açısından faydası ve OSEFLU tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda, oseltamivir 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

Oseltamivirin güvenlik profili, klinik çalışmalarda, influenza'nın tedavisi için oseltamivir alan 2107 yetişkin ve 1032 pediyatrik hasta ile influenza'nın profilaksisi için oseltamivir veya plasebo alan 2914 yetişkin ve 148 pediyatrik hastanın verilerine dayanmaktadır.

Yetişkinlerde, en sık raporlanan advers etkiler tedavi çalışmalarında kusma ve mide bulantısı, önleme çalışmalarında mide bulantısı ve baş ağrısıdır. Bu advers etkilerin çoğunluğu ilk dozun kullanımı üzerine ilk veya ikinci tedavi gününde raporlanmış ve spontan olarak 1-2 gün içinde çözülmüştür. Çocuklarda, en sık raporlanan advers etki kusmadır.

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). Advers etkiler klinik çalışmalardan havuzlanmış analizlere göre

tablolarda uygun kategorilere eklenmiştir. Her bir sıklık grubunda advers etkiler azalan ciddiye sırasıyla listelenmiştir.

Yetişkin ve adolesanlarda influenzanın tedavisi ve önlenmesinde:

Yetişkin ve adolesanlarda influenzanın tedavisi ve önlenmesini araştıran çalışmalarda en sık görülen (oseltamivir grubunda $\geq\%1$) advers ilaç reaksiyonları veya pazarlama sonrası deneyiminden gelenler

Sistem Organ Sınıfı Sıklık kategorisi Advers Etki	Advers etki yaşayan hastaların yüzdesi			
	Tedavi		Profilaksi	
	Oseltamivir 75 mg b.i.d. n=1057	Plasebo n=1050	Oseltamivir 75 mg o.d n=1480	Plasebo n=1434
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				
Yaygın:				
Bronşit	%4	%5	%1	%1
Akut bronşit	%1	%1	%0	<%1
Üst solunum yolu enfeksiyonları	%0	%0	%8	%8
Psikiyatrik hastalıklar				
Yaygın olmayan:				
Halüsinasyon ^a	<%1	%0	<%1	%0
Sinir sistemi hastalıkları				
Çok yaygın:				
Baş ağrısı	%2	%2	%20	%18
Yaygın:				
Uykusuzluk	%1	%1	%1	%1
Yaygın olmayan:				
Konvülsiyon ^a	<%1	%0	%0	%0
Kulak ve iç kulak hastalıkları				
Yaygın:				
Baş dönmesi	%1	%1	<%1	<%1
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları				
Çok yaygın:				
Öksürük	%1	%1	%6	%6
Rinore	<%1	%0	%2	%1

Sistem Organ Sınıfı Sıklık kategorisi Advers Etki	Advers etki yaşayan hastaların yüzdesi			
	Tedavi		Profilaksi	
	Oseltamivir 75 mg b.i.d. n=1057	Plasebo n=1050	Oseltamivir 75 mg o.d n=1480	Plasebo n=1434
Gastrointestinal hastalıklar				
Çok yaygın:				
Bulanti ^{b,c}	%11	%7	%8	%4
Yaygın:				
Kusma ^c	%8	%3	%2	%1
Karın ağrısı	%2	%2	%2	%2
Diyare	%6	%8	%3	%3
Dispepsi	%1	%1	%2	%2
Deri ve deri altı doku hastalıkları				
Yaygın olmayan:				
Dermatit ^a	<%1	<%1	%1	%1
Döküntü ^a	<%1	<%1	<%1	<%1
Ürtiker ^a	<%1	<%1	<%1	<%1
Egzema ^a	<%1	%0	<%1	<%1
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar				
Yaygın:				
Sersemlik	%2	%3	%2	%2
Yorgunluk	%1	%1	%8	%8
Ağrı	<%1	<%1	%4	%3

^a Bu olaylar pazarlama sonrası deneyim sırasında tanımlanmıştır. Aynı zamanda havuzlanmış klinik çalışmalarda yukarıda belirtilen tablodaki sıklıkta raporlanmıştır.

^b Sadece mide bulantısı olan hastalar; mide bulantısı yanında kusma yaşayan hastalar dahil edilmemiştir.

^c Plasebo ve oseltamivir grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çocuklarda influenzanın tedavisi ve önlenmesinde:

Aşağıdaki tablo pediyatrik klinik çalışmalarda en sık raporlanan advers etkileri göstermektedir.

Çocuklarda en sık görülen (tedavi çalışmalarında oseltamivir grubunda $\geq\%1$, önleme çalışmalarında oseltamivir grubunda $\geq\%10$) advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı Sıklık kategorisi Advers Etki	Advers etki yaşayan hastaların yüzdesi			
	Tedavi		Tedavi	Profilaksi ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid n=515	Plasebo n=517	Oseltamivir 30-75 mg _b dozu n=158	Oseltamivir 30-75 mg _b dozu n=148
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				
Yaygın:				
Pnömoni	%2	%3	%0	%0
Sinüzit	%2	%3	%0	<%1
Bronşit	%2	%2	%2	%0
Otitis media	%9	%11	%1	%2
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				
Yaygın:				
Lenfadenopati	%1	%2	<%1	%0
Göz hastalıkları				
Yaygın:				
Konjunktivit	%1	<%1	%0	%0
Kulak ve iç kulak hastalıkları				
Yaygın:				
Kulak rahatsızlığı ^c	%2	%1	%0	<%1
Timpanik membran hastalığı	%1	%1	%0	%0
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları				
Yaygın:				
Öksürtük	%1	%1	%3	%12
Nazal konjesyon	<%1	<%1	%2	%11
Astım (ağır astım dahil)	%4	%4	%0	%1
Burun kanaması	%3	%3	%1	<%1
Gastrointestinal hastalıklar				
Çok yaygın:				
Kusma	%15	%9	%20	%8
Diyare	%10	%11	%3	<%1

Sistem Organ Sınıfı Sıklık kategorisi Advers Etki	Advers etki yaşayan hastaların yüzdesi			
	Tedavi		Tedavi	Profilaksi ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid n=515	Plasebo n=517	Oseltamivir 30-75 mg ^b dozu n=158	Oseltamivir 30-75 mg ^b dozu n=148
Yaygın:				
Bulantı	%3	%4	%6	%4
Karın ağrısı	%5	%4	%2	%1
Deri ve deri altı doku hastalıkları				
Yaygın:				
Dermatit	%1.0	%.2	%1	%0

^a Önleme çalışması plasebo kolu içermemektedir; kontrolsüz bir çalışmadır.

^b Birim doz=ağırlığa dayalı dozlama (bkz. bölüm 4.2).

^c Hastalar kulakta ağrı veya acı yaşamışlardır.

Genel olarak, daha önceden bronşiyal astımı olan çocuklarda görülen advers etki profili sağlıklı çocuklarda görülenlerle kalitatif olarak benzerdir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

Aşağıda seçilen ciddi advers etkiler üzerine ilave pazarlama sonrası deneyim verileri sunulmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Anafilaktik/anaflaktoid reaksiyonlar dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar/Sinir sistemi hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Grip, halüsinasyon, deliryum ve anormal davranış gibi olayları içeren, bazı vakalarda ölümcül sonuçları olabilen, çeşitli nörolojik ve davranışsal semptomlarla ilişkili olabilir. Bu olaylar, ensefalit veya ensefalopati durumunda meydana gelebilir, ancak açıkça ciddi hastalık görülmezsizin olabilir.

Oseltamivir tedavisi sırasında, birkaç vakada kaza ile yaralanmaya veya ölümlerle sonuçlanan, konvülsiyonlar ve deliryum (değişen bilinç düzeyi, konfüzyon, anormal davranışlar,

delüzyonlar, halüsinasyonlar, ajitasyon, anksiyete, kabuslar gibi belirtileri içeren) pazarlama sonrası raporlanmıştır. Bu olaylar özellikle pediatrik ve adolesan hastalarda ve sıklıkla birdenbire başlayıp süratle düzelen olaylar olarak rapor edilmiştir. Bu çeşit nöropsikiyatrik olaylar oseltamivir kullanmayan grip hastalarında da raporlanmıştır.

Göz hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Göz bozuklukları.

Kardiyak hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor: Kardiyak aritmi.

Gastrointestinal hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor: Gastrointestinal kanamalar ve hemorajik kolit.

Hepato-bilier hastalıklar

Sıklığı bilinmiyor: Grip benzeri hastalığı olan hastalarda, hepatit ve karaciğer enzimlerinde artışı içeren hepato-bilier hastalıklar. Bu vakalar fatal fulminant hepatit/hepatik yetmezliği içerir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor: Stevens-Johnson-Sendromu ve toksik epidermal nekroliz, eritem multiforme, anjiyonötik ödem gibi ciddi deri reaksiyonları.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon: Oseltamivir veya plasebo alan yaşlı hasta popülasyonunda güvenlilik, 65 yaş altı hastalar ile karşılaştırıldığında klinik olarak ilgili fark bulunmamıştır.

Kronik kalp ve/veya solunum yetersizliği olan hastalarda: Yetişkinlerde ve kardiyak ve/veya solunum hastalıkları olan hastalardaki advers etki profili sağlıklı genç yetişkinlerdeki profil ile kalitatif olarak benzerdir.

Bir yaşından küçük çocuklar: Prospektif ve retrospektif gözlemsel çalışmalardan (bu yaş sınıfından 2400'den fazla çocuğu kapsayan), epidemiyolojik veri bankası araştırmasından ve pazarlama sonrası rapordan elde edilen, bir yaşından küçük çocuklarda influenza tedavisi için oseltamivir uygulaması hakkında mevcut güvenlilik

verileri, bir yaşın altındaki çocuklardaki güvenilirlik profilinin bir yaşında ve bir yaşından büyük olan çocuklarda ispatlanmış güvenilirlik profili ile benzer olduğu fikrini vermektedir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar: Mevsimsel influenzanın profilaksisi için 12 hafta boyunca oseltamivir kullanan, 13 yaşında ve 13 yaşından büyük ve bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda görülen advers etkiler, daha önce oseltamivir ile yürütölen klinik çalışmalarında gözlenenler ile tutarlıdır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Ancak, akut doz aşımında beklenen belirtiler; kusma olmadan veya kusmanın eşlik ettiği bulantı ve sersemliktir. Hastalar doz aşımı durumunda tedaviye devam etmemelidir. Bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiviral

ATC kodu: J05AH02

Oseltamivir fosfat, aktif metabolitin (oseltamivir karboksilatın) bir ön ilacıdır. Aktif metabolit, viriyon yüzeyinde bulunan glikoproteinler olan influenza virüsü nöraminidaz enzimlerinin selektif bir inhibitörüdür. Viral nöraminidaz enzim aktivitesi, hem enfekte olmamış hücrelere viral giriş için, hem de enfekte olmuş hücrelerden yeni oluşmuş virüs partiküllerinin salınımı ve bulaşıcı virüsün vücutta daha fazla yayılmasında önemlidir.

Oseltamivir karboksilat, influenza A ve B virüslerinin nöraminidaz enzimlerini *in vitro* olarak bloke eder. Oseltamivir fosfat, influenza virüsü enfeksiyonunu ve replikasyonunu *in vitro* olarak inhibe eder. Oral olarak verilen oseltamivir, antiviral etkisindeki influenza enfeksiyonu hayvan modellerinde, influenza A ve B virüs replikasyonunu ve patojenliğini *in vivo* olarak inhibe etmektedir ve bu etki günde iki kere 75 mg ile insanlarda elde edilene benzerdir. Oseltamivirin antiviral etkinliği, sağlıklı gönüllülerdeki deneysel çalışmalarla influenza A ve B için desteklenmiştir.

Oseltamivirin nöroaminidaz enzim IC50 değerleri klinik olarak izole edilen influenza A için 0.1 nM ila 1.3 nM arasındadır, influenza B için 2.6 nM'dir. İnfluenza B için yüksek IC50 değerleri (ortalama 8.5 nM) yayınlanmış çalışmalarda gözlenmiştir.

Viral nöraminidazın azalan duyarlılığı

Hastalığa maruziyet sonrası (7 gün), ev halkı gruplarında maruziyet sonrası (10 gün) ve mevsimsel olarak (42 gün) influenza koruması açısından bağışıklık sistemi baskılanmamış olan hastalarda bugüne dek yapılan klinik çalışmalarda oseltamivir kullanımı ile ilişkili ilaç direncine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda 12 haftalık profilaksi çalışmasında direnç gözlemlenmemiştir.

Oseltamivire azalan duyarlılık veya artan direnç kazanan influenza virüslerinin ortaya çıkma riski klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Oseltamivire dirençli virüs taşıyan tüm hastalar virüsü normal olarak temizlemiş ve herhangi bir klinik kötüleşme yaşamamıştır.

Hasta popülasyonu	Dirençli mutasyonları olan hastalar (%)	
	Fenotipleme*	Geno- ve Fenotipleme *
Yetişkin ve adolesanlar	4/1245 (%0.32)	5/1245 (%0.4)
Çocuklar (1-12 yaş)	19/464 (%4.1)	25/464 (%5.4)

* Tam genotipleme tüm çalışmalarda gerçekleştirilmemiştir.

Direnç oranı genç hasta gruplarında ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha yüksek olabilir. Oseltamivir ile tedavi edilen hastalardan izole edilen oseltamivire dirençli virüsler ve influenza virüsünün oseltamivire dirençli laboratuvar suşları, N1 ve N2 nöraminidazlarda mutasyonlar içermektedir. Direnç mutasyonları viral alt tipine özgü olma eğilimindedir (H5N1 varyantlarındakiler dahil).

Doğal olarak ortaya çıkan influenza A/H1N1 virüs mutasyonları, *in vitro* olarak oseltamivire azalan duyarlılık ile ilişkilidir ve bildirilen verilere dayanılarak, oseltamivir kullanmamış hastalarda saptanmıştır. Oseltamivire duyarlılığın azalma oranı ve bu virüslerin prevalansı mevsimsel ve coğrafik olarak değişmektedir.

İnfluenza enfeksiyonunun tedavisi

Oseltamivir sadece influenza virüsünün yol açtığı hastalıklara karşı etkilidir. Bu sebeple, istatistiksel analiz sadece influenza ile enfekte olan denekler için sunulmuştur. Hem influenza-pozitif, hem de influenza-negatif denekleri içeren havuzlanmış tedavi çalışma popülasyonunda (ITT), primer etkinlik influenza negatif kişilerin sayısı ile orantılı olarak düşmüştür. Toplam tedavi popülasyonunda influenza enfeksiyonu çalışmaya alınan hastaların %67'sinde (aralık %46 ila %74) doğrulanmıştır. Yaşlı hastaların %64'ü influenza pozitif ve kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olanların %62'si influenza pozitifdir. Tüm faz III tedavi çalışmalarında, hastalar sadece influenzanın yerel toplulukta yayıldığı dönemde çalışmaya alınmıştır.

Yetişkinler ve 13 yaşındaki ve 13 yaşın üzerindeki adolesanlar:

Hastalar, 36 saat içinde belirtilerinin başladığını bildirenler arasından, ateşleri ≥ 37.8 °C olan ve en az bir solunumsal semptom (öksürük, nazal semptomlar veya boğaz ağrısı) ve en az bir sistemik semptom (miyalji, titreme/terleme, bitkinlik, yorgunluk veya baş ağrısı) eşlik edenlerden seçilmiştir. Tedavi çalışmalarına katılan tüm influenza pozitif yetişkin ve adolesanların (N = 2413) toplu analizinde, beş gün boyunca günde iki kez uygulanan 75 mg oseltamivir, influenza hastalığının ortalama süresini 1 gün azaltarak 4.2 güne (%95 GA (güven aralığı) 4.0 – 4.4 gün; $p \leq 0.0001$) düşürmüştür; plasebo grubunda bu rakam 5.2 gündür (%95 GA 4.9 – 5.5 gün).

Antibiyotiklerle tedavi edilen alt solunum yolu komplikasyonları (bilhassa bronşit) gelişen deneklerin oranı, plasebo grubunda %12.7 (135/1063) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %8.6'ya (116/1350) düşmüştür ($p = 0.0012$).

Yüksek risk popülasyonlarında influenzanın tedavisi:

Beş gün boyunca günde iki kez 75 mg oseltamivir alan yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) ve kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olan olgularda influenza hastalığının ortalama süresi anlamlı ölçüde düşmemiştir. Ateşin toplam süresi oseltamivir grubunda bir gün azalmıştır. İnfluenza-pozitif yaşlılarda, alt solunum yolu komplikasyonlarının (bilhassa bronşit) insidansı antibiyotiklerle tedavi edilen plasebo grubunda %19 (52/268) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %12'ye (29/250) düşmüştür ($p = 0.0156$).

Kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olan influenza-pozitif hastalarda, antibiyotiklerle tedavi edilen alt solunum yolu komplikasyonlarının (bilhassa bronşit) kombine insidansı, plasebo grubunda %17 (22/133) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %14 (16/118) olmuştur ($p = 0.5976$).

Çocuklarda influenza tedavisi:

Ateşi ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) ve öksürüğü veya nezlesi olan 1 ila 12 yaşlarındaki (ortalama yaş 5.3) sağlıklı çocuklarda (%65 influenza-pozitif) yapılan bir çalışmada influenza-pozitif hastaların %67'si influenza A ve %33'ü influenza B ile enfekte olmuştur. Oseltamivir tedavisi belirtilerin başlamasından sonraki 48 saat içinde başlamıştır ve hastalıktan iyileşme süresini (normal sağlığa ve aktiviteye geri dönüş, ateş, öksürük ve nezlenin hafiflemesi) anlamlı ölçüde, plaseboya nazaran yaklaşık 1.5 gün düşmüştür (%95 GA 0.6 – 2.2 gün; $p < 0.0001$). Oseltamivir, akut otitis media insidansını, plasebo grubunda görülen %26.5'tan (53/200), oseltamivir ile tedavi edilen çocuklarda %16'ya (29/183) düşürmüştür ($p = 0.013$).

İkinci çalışma, %53.6'sı influenza-pozitif olan, 6 ila 12 yaşlarındaki 334 astımlı çocukta tamamlanmıştır. Oseltamivir ile tedavi edilen grupta ortalama hastalık süresi anlamlı ölçüde düşmemiştir. 6. günden itibaren (tedavinin son günü), ZEV₁ (zorlu ekspiratuvar volüm), plasebo kolunda %4.7 iken, oseltamivir ile tedavi edilen grupta %10.8'e yükselmiştir ($p=0.0148$).

İnfluenza B enfeksiyonunun tedavisi:

Toplam olarak, influenza-pozitif popülasyonun %15'i influenza B ile enfekte olmuştur; çalışmalardaki oranlar %1 ila 33 arasındadır. İnfluenza B ile enfekte olan olgularda ortalama hastalık süresi tedavi grupları arasında anlamlı ölçüde değişiklik göstermemiştir. Analiz için tüm çalışmalardan alınan İnfluenza B ile enfekte olmuş 504 olgunun verileri toplanmıştır. Oseltamivir tüm semptomların hafifleme süresini 0.7 gün (%95 GA 0.1 – 1.6 gün; $p = 0.022$), öksürük, ateş ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) ve nezlenin süresini ise bir gün azaltmıştır (%95 GA 0.4 – 1.7 gün; $p < 0.001$).

İnfluenzanın önlenmesi:

Doğal olarak ortaya çıkan influenza hastalığının önlenmesinde oseltamivirin etkinliği evlerdeki maruziyet sonrası önleme çalışmasında ve iki mevsimsel önleme çalışmasında gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar için primer etkinlik parametresi laboratuvar tarafından

doğrulanmış influenzanın insidansdır. İnfluenza epidemisinin virülansı öngörülemez ve bölgeye ve mevsime göre değişir. Bu sebeple, bir influenza hastalığı vakasını önlemek için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı da değişir.

Maruziyet sonrası önleme:

Bir indeks influenza vakası ile temasta olan kişilerde (%12.6 influenzaya karşı aşılanmış) yapılan bir çalışmada, indeks influenza vakasında semptomların başlamasından sonraki 2 gün içinde, günde bir kez 75 mg oseltamivir uygulamasına başlanmış ve 7 gün devam edilmiştir. 377 indeks vakanın 163'ünde influenza doğrulanmıştır. Oseltamivir, doğrulanmış influenza vakaları ile temasta olan kişilerde görülen klinik influenza insidansını anlamlı ölçüde düşürmüştür; plasebo grubunda 24/200 (%12) iken oseltamivir grubunda 2/205 (%1) olmuştur (%92 düşüş [%95 GA 6 – 16; $p \leq 0.0001$]). Gerçek influenza vakaları ile temasta olan kişilerde tedavi edilmesi gereken kişi sayısı 10 (%95 GA 9 – 12) ve indeks vakasındaki enfeksiyon durumundan bağımsız olarak tüm popülasyonda (ITT) 16 (%95 GA 15 – 19) olmuştur.

Doğal olarak ortaya çıkan influenza hastalığını önlemede oseltamivirin etkinliği, yetişkin, adolesan ve 1-12 yaş çocukların dahil edildiği evlerdeki maruziyet sonrası önleme çalışmasında hem indeks vaka hem de aile temas kişileri olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada primer etkinlik parametresi, evlerdeki laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansdır. Oseltamivir profilaksisi 10 gün sürmüştür. Toplam popülasyonda, evlerdeki laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansı düşmüştür; önleme almayanlarda %20 (27/136) iken önleme alanlarda %7 (10/135) olmuştur (%62.7 düşüş [%95 GA 26.0 – 81.2; $p = 0.0042$]). Evlerdeki influenza ile enfekte indeks vakalarda, influenza insidansı önleme almayanlarda %26 (23/89) iken önleme alanlarda %11'e (9/84) düşmüştür (% 58.5 düşüş [%95 GA 15.6 – 79.6; $p = 0.0114$]). 1 ila 12 yaşlarındaki çocukların alt grup analizine göre, çocuklarda laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansı anlamlı ölçüde düşmüştür; önleme almayanlarda %19 (21/111) iken önleme alanlarda %7 (7/104) olmuştur (%64.4 düşüş [%95 GA 15.8 – 85.0; $p = 0.0188$]). Başlangıçta virüs yaymayan çocuklarda laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı düşmüştür; önleme almayanlarda %21 (15/70) iken önleme alanlarda %4 (2/47) olmuştur (%80.1 düşüş [%95 GA 22.0 – 94.9; $p = 0.0206$]). Total pediatrik popülasyon için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı tüm popülasyonda (ITT) ve enfekte indeks vakaların temas ettiği pediatrik kişilerde (ITTII) sırasıyla 9 (%95 GA 7 – 24) ve 8'dir (%95 GA 6, üst limit belli değil).

Toplulukta influenza epidemisi sırasında önleme:

İnfluenza salgını esnasında, aşı olmamış ve sağlıklı yetişkinlerde yapılan iki çalışmanın toplu analizinde, 6 hafta boyunca günde bir kez verilen 75 mg oseltamivir klinik influenza hastalığı insidansını anlamlı ölçüde azaltmıştır; plasebo grupta 25/519 (%4.8) iken oseltamivir grubunda 6/520 (%1.2) olmuştur (%76 düşüş [%95 GA 1.6 – 5.7; p = 0.0006]). Bu çalışmadaki tedavi gereken kişi sayısı 28 (%95 GA 24 – 50) olmuştur. Huzurevinde bakılan yaşlılarla yapılan bir çalışmada katılımcıların %80'i çalışma döneminde aşılanmıştır ve 6 hafta boyunca günde bir kere oseltamivir 75 mg verilmiştir; klinik influenza hastalığı insidansı anlamlı ölçüde azalmıştır. Plasebo grubunda 12/272 (%4.4) iken oseltamivir grubunda 1/276 (%0.4) olmuştur (%92 düşüş [%95 GA 1.5 – 6.6; p = 0.0015]). Bu çalışmadaki tedavi gereken hasta sayısı 25'tir (%95 GA 23 – 62).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda influenzanın profilaksisi:

1-12 yaşlarındaki 18 çocuk dahil olmak üzere, 475 bağışıklık sistemi baskılanmış olguda (388 solid organ transplantasyonlu olgu [195 plasebo; 193 oseltamivir], 87 hemapoietik kök hücre transplantasyonlu olgu [43 plasebo; 44 oseltamivir], bağışıklık sistemi baskılayıcı diğer durumları olan hiçbir olgu bulunmamaktadır) influenzanın mevsimsel profilaksisi için çift-kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası, viral kültür ve/veya HAI (hemaglutinasyon inhibisyon) antikorlarında dört kat yükselme ile laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza vaka insidansıdır. Laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı, plasebo grubunda %2.9 (7/238) ve oseltamivir grubunda %2.1 (5/237)'dir (%95 GA -%2.3 – %4.1; p = 0.772).

Komplikasyon riskinin düşüşünü değerlendirmek için spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oseltamivir, oseltamivir fosfatın (ön ilaç) oral uygulamasının ardından gastrointestinal sistemden hızla emilmekte ve esasen hepatik esterazlarla büyük oranda aktif metabolitine (oseltamivir karboksilat) dönüşmektedir. Oral dozun en az %75'i aktif metabolit olarak sistemik dolaşıma ulaşır. Ön ilaca maruziyet aktif metabolitin %5'inden azıdır. Ön ilaç ve

aktif metabolitin plazma konsantrasyonları dozla orantılıdır ve ilacın yiyeceklerle birlikte verilmesinden etkilenmemektedir.

Dağılım:

Osetamivir karboksilatın kararlı haldeki ortalama dağılım hacmi insanlarda yaklaşık 23 litredir. Bu hacim hücre dışı vücut sıvısına eşdeğerdir. Nöraminidaz aktivitesi hücre dışında olduğundan, osetamivir karboksilat influenza virüsünün yayıldığı tüm bölgelere dağılmaktadır.

Osetamivir karboksilatın insan plazma proteinine bağlanması ihmal edilebilir (yaklaşık olarak %3).

Biyotransformasyon:

Osetamivir, çoğunlukla karaciğerde yerleşmiş olan esterazlarla, büyük ölçüde osetamivir karboksilata dönüşmektedir. *In vitro* çalışmalar osetamivirin ve aktif metabolitin, ana sitokrom P450 izoformlarının substratı veya inhibitörü olmadığını göstermiştir. *In vivo* olarak her iki bileşiğin faz 2 konjugatı bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Emilen osetamivir başlıca olarak (> %90) osetamivir karboksilata dönüşerek atılır. Aktif metabolit daha ileri metabolizmaya uğramadan idrarla atılır. Osetamivir karboksilatın pik plazma konsantrasyonları pek çok olguda 6 ila 10 saatlik yarılanma ömrü ile azalmaktadır. Aktif metabolit renal yolla tamamen atılır. Renal klerens (18.8 L/saat), glomerüler filtrasyon hızını (7.5 L/saat) aşmaktadır ve bu da glomerüler filtrasyonunun yanı sıra tübüler sekresyonun da olduğunu göstermektedir. Radyasyonla işaretlenmiş oral dozun %20'den azı feçesle atılmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Farklı seviyelerde böbrek yetmezliği olan hastalara 5 gün boyunca günde iki kez 100 mg oseltamivir uygulaması, aktif metabolit konsantrasyonu ile renal fonksiyon bozukluğunun ters orantılı olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

In vitro çalışmalar, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ne oseltamivire maruziyette belirgin bir artış veya ne de aktif metabolitine maruziyette belirgin bir düşüş beklenmediği sonucuna varmıştır (bkz. bölüm 4.2).

Geriatrik hastalar:

Yaşlı hastalar (65-78 yaş arası) ile karşılaştırılabilir dozlarda oseltamivir 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. İlaça maruziyet ve tolerans açısından, yaşlı hastalarda, ciddi renal yetmezlik kanıtı bulunmadıkça (kreatinin klerensi 30 mL/dak'ın altında değilse), doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalar:

1 yaşındaki ve 1 yaşından büyük çocuklar

Oseltamivirin farmakokinetiği 1-16 yaşındaki çocuklarda yapılan tek doz farmakokinetik çalışmalarında değerlendirilmiştir. Çoklu doz farmakokinetiği az sayıda çocuğun katıldığı bir klinik etkinlik çalışmasında çalışılmıştır. Verilen mg/kg doz için küçük çocukların, daha düşük maruziyete neden olacak şekilde, 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.

12 aylıktan küçük bebekler

Influenza ile enfekte olan 2 yaşın altındaki çocuklarda sınırlı farmakokinetik ve güvenlilik verileri mevcuttur. 1 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde yürütülen çalışmalardan elde edilen verilere ilaveten, bu veriler kullanılarak farmakokinetik modelleme yapılmıştır. Bu sonuçlar, 3 ila 12 aylık bebeklerde günde iki kez 3 mg/kg ve 1 ila 3 aylık bebeklerde günde iki kez 2,5 mg/kg dozun sağladığı maruziyetin, 1 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinlerde görülen klinik olarak etkili maruziyete benzer olduğunu göstermektedir (bkz. bölüm 4.1 ve 4.2). 1 aylıktan küçük bebeklerde oseltamivirin kullanımına ilişkin halihazırda mevcut veri bulunmamaktadır.

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. Konvansiyonel rodent (kemirgen) karsinogenesisite çalışmalarının bulgularına göre, kullanılan rodent türleri için tipik olan bazı tümörlerin insidansında doza bağlı bir artış eğilimi vardır. Bu bulgular, maruziyet sınırları insanda kullanımda beklenen maruziyetle bağlantılı olarak dikkate alındığında, benimsenen terapötik endikasyonlarda oseltamivirin fayda-riskini değiştirmemektedir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda sırasıyla maksimum 1500 mg/kg/gün ve 500 mg/kg/gün dozlarında teratoloji çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Fetal 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 katı 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. 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" alışmasında, 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 fosfat tuzunun çok yüksek oral tek dozları, test edilen en yüksek dozuna kadar (1310 mg/kg), yetişkin sıçanlarda hiçbir etkiye sahip değilken, bu dozlar 7 günlük jüvenil 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 ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kroskarmelloz sodyum

Pre-jelatinize nişasta

Talk

Sodyum stearil fumarat

Kapsül No 2:

Kapsül Gövdesi

Siyah demir oksit (E172i)

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin

Kapsül Kapağı

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172iii)

Jelatin

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

OSEFLU kapsüller ve OSEFLU saşe biyoeşdeğer formüllerdir.

75 mg'lık doz

- bir 75 mg kapsül veya
- bir 30 mg kapsül ile bir 45 mg kapsül veya
- bir 30 mg kapsül ile 45 mg dozunda saşe olarak kullanılabilir.

Kapsül yutamayan yetişkinler, adolesanlar veya çocuklar (>40 kg) uygun dozda OSEFLU saşe kullanabilirler.

Kapsül yutamayan yetişkinler, adolesanlar veya çocuklar, OSEFLU saşenin bulunmadığı durumlarda, kapsülleri açıp, acı tadı maskelemek için uygun bir tatlandırıcı gıdanın az bir miktarı (en fazla bir çay kaşığı) içine kapsül içindeki tozu boşaltarak uygun OSEFLU dozunu alabilirler (bkz. Kullanma Talimatı). Tatlandırıcı gıda olarak şekerli su, çikolata şurubu, kiraz şurubu ve tatlı gıdalar (karamel veya yumuşak şekerleme sosu gibi) ürünler kullanılabilir. Kapsül içindeki toz tatlandırılmış ürün içinde karıştırılmalı ve karışımın tamamı hastaya verilmelidir. Karışım hazırlandıktan hemen sonra yutulmalıdır. Dağılmayan beyaz toz etkisiz (inert) olduğundan kullanılması zorunlu değildir.

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.

Maltepe Mah. General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/14

Zeytinburnu / İSTANBUL

Telefon: (0 212) 481 67 38

Faks: (0 212) 481 67 38

e-mail: info@optoilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

221/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 03.11.2009

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ