

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOVAVİR 12 mg/ml Oral Süspansiyon Hazırlamak İçin Toz

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Oral süspansiyon tozu 1 gram içinde 30 mg oseltamivire eşdeğer 39,4 mg oseltamivir fosfat içerir.

Yardımcı maddeler:

- Sorbitol 26,647 g (bir şişedeki miktar) (%88,823)
30 mg oseltamivir süspansiyon 0,8877 g sorbitol içerir.
45 mg oseltamivir süspansiyon 1,3315 g sorbitol içerir.
60 mg oseltamivir süspansiyon 1,7764 g sorbitol içerir.
75 mg oseltamivir süspansiyon 2,220 g sorbitol içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için toz

Beyaz ile açık sarı renkte toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NOVAVİR, 2 haftadan daha büyük bebekler, çocuklar ve yetişkinlerde influenza ve avian influenza tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.3). 2 haftadan daha büyük yenidoğanlarda, semptomların başlangıcını takip eden ilk iki gün içerisinde başlanacaksa endikedir.

NOVAVİR, 1 yaşından büyük çocukların influenza profilaksisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi 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 kapsüldür.

Kapsülleri yutamayan yetişkinler ve ≥ 13 yaşındaki adolesanlar, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg NOVAVİR süspansiyon alabilir.

- 1 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar: 1 yaş veya üstündeki, bebekler ve çocuklar için tavsiye edilen tedavi amaçlı oral NOVAVİR dozları:

Vücut ağırlığı	5 gün boyunca önerilen doz	10 gün boyunca önerilen doz * Bağışıklık sistemi baskılanmış Hastalar	Çekilecek oral süspansiyon miktarı
10 kg ila 15 kg	Günde 2 kez 30 mg	Günde 2 kez 30 mg	Günde 2 kez 2,5 ml
>15 kg ila 23 kg	Günde 2 kez 45 mg	Günde 2 kez 45 mg	Günde 2 kez 3,75 ml
>23 kg-40 kg	Günde 2 kez 60 mg	Günde 2 kez 60 mg	Günde 2 kez 5 ml
> 40 kg	Günde 2 kez 75 mg	Günde 2 kez 75 mg	Günde 2 kez 6,25 ml

* Bağışıklık sistemi baskılanmış olan 1 yaş veya üstündeki hastalarda önerilen tedavi süresi 10 gündür.

Tavsiye edilen NOVAVİR süspansiyon dozlarına alternatif olarak, NOVAVİR 30 mg ve 45 mg sert jelatin kapsüller mevcuttur.

Tavsiye edilen NOVAVİR süspansiyon dozlarına alternatif olarak, kapsül yutmada zorluk çekmeyen >40 kg ağırlığındaki çocuklar, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg kapsül veya birer adet 30mg kapsül ve 45 mg kapsül ile tedavi edilebilirler.

-1 yaşından küçük bebekler için tavsiye edilen tedavi amaçlı oral NOVAVİR 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 NOVAVİR kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

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

Yaşa bağlı doz tavsiyeleri prematüre (örneğin, 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.

Maruziyet sonrası profilaksi için standart doz

-Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler):

Enfekte kişilerle yakın teması takiben, influenzanın profilaksisi için tavsiye edilen oral NOVAVİR dozu 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsüldür. Yakın temas sonrası iki gün içinde tedaviye başlanmalıdır. İlaç kullanmaya devam edildiği sürece koruma devam eder. Kapsülleri yutamayan yetişkinler ve ≥ 13 yaşındaki adolesanlar, 10 gün boyunca günde bir kez 75 mg NOVAVİR süspansiyon alabilir.

-1 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar:

Tavsiye edilen NOVAVİR süspansiyon dozlarına alternatif olarak NOVAVİR 75 mg, 30 mg ve 45 mg kapsüller mevcuttur.

1 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar için tavsiye edilen maruziyet sonrası profilaktik oral NOVAVİR dozları:

Vücut Ağırlığı	10 gün boyunca tavsiye edilen profilaksi dozu	Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar 10 gün boyunca tavsiye edilen profilaksi dozu	Uygulanacak olan oral süspansiyon miktarı
10 - 15 kg	günde bir kez 30 mg	günde bir kez 30 mg	günde bir kez 2,5 mL
>15 - 23 kg	günde bir kez 45 mg	günde bir kez 45 mg	günde bir kez 3,75 mL
>23 - 40 kg	günde bir kez 60 mg	günde bir kez 60 mg	günde bir kez 5 mL
> 40 kg	günde bir kez 75 mg	günde bir kez 75 mg	günde bir kez 6,25 mL

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

-1 yaşından küçük bebekler için tavsiye edilen maruziyet sonrası profilaktik oral NOVAVİR 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 NOVAVİR kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

1 yaşından küçük bebeklere NOVAVİR 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.

Toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma:

Toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma 12 yaşından küçük çocuklarda çalışılmamıştır. Yetişkinler ve adolesanlarda toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma için tavsiye edilen doz 6 haftaya kadar (veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda 12 haftaya kadar) günde bir kez 75 mg oseltamivirdir.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanım içindir.

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

Oral süspansiyon için kutunun içinde ihtiyaca göre kullanılmak üzere bir doz şırıngası ve bir ölçü kaşığı bulunmaktadır. Doğru dozlama için, (özellikle vücut ağırlığı 23 kg'dan daha az olan hastalarda) doz şırıngası kullanılarak doz verilmelidir.

NOVAVİR süspansiyonun hastaya verilmeden önce bir eczacı tarafından hazırlanması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İnfluenza tedavisi için kullanılırken: Kreatinin klirensi 60 mL/dk'nın üzerinde olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir; günde iki kez 75 mg kullanmaya devam edilebilir.

Orta şiddette veya ciddi böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde ve adolesanlarda (13-17 yaşındakiler) doz ayarlaması gerekmektedir:

Kreatinin klirensi	Tedavi için tavsiye edilen doz
>60 (mL/dk)	Günde iki kez 75 mg
>30 - 60 (mL/dk)	Günde iki kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
>10 - 30 (mL/dk)	Günde bir kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
≤10 (mL/dk)	Tavsiye edilmemektedir (veri bulunamamaktadır)
Hemodiyaliz hastaları	Her hemodiyaliz seansı sonrasında 30 mg
Peritoneal diyaliz hastaları*	30 mg tek doz (süspansiyon veya kapsül)

- Sürekli ambulatuvar peritoneal diyalizi (SAPD) hastalarında yapılan çalışmalardan alınan sonuçlara göre, oseltamivir fosfat karboksilat klirensinin otomatik periton diyaliz modu (OPM) kullanıldığında daha yüksek olması beklenmektedir. Nefrolog tarafından gerekli görülürse tedavi modu OPM'den SAPD'ye değiştirilebilir.

İnfluenza profilaksisi için kullanılırken:

Kreatinin klirensi 60 mL/dk'nın üzerinde olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir; günde bir kez 75 mg kullanmaya devam edilebilir.

Orta şiddette veya ciddi böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde veya adolesanlarda (13-17 yaşındakiler) doz ayarlaması gerekmektedir:

Kreatinin klirensi	Profilaksi için tavsiye edilen doz
> 60 (mL/dk)	Günde bir kez 75 mg
> 30 - 60 (mL/dk)	Günde bir kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
> 10 - 30 (mL/dk)	İki günde bir kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
≤ 10 (mL/dk)	Tavsiye edilmemektedir (veri bulunmamaktadır.)
Hemodiyaliz hastaları	Her iki hemodiyaliz seansından sonra 30 mg
Periton diyaliz hastaları*	Haftada bir kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)

- Sürekli ambulatuar periton diyalizi (SAPD) hastalarında yapılan çalışmalardan alınan sonuçlara göre, oseltamivir fosfat karboksilat klirensinin otomatik peritoneal diyalizi modu (OPM) kullanıldığında daha yüksek olması beklenmektedir. Nefrolog tarafından gerekli görülürse tedavi modu OPM'den SAPD'ye değiştirilebilir.

Böbrek yetmezliği olan bebeklerde ve çocuklarda (12 yaş ve altındakiler) 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 bozukluğu olan pediatrik hastalarda çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyondaki kullanım için yukarıdaki "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" bölümüne bakınız.

NOVAVİR, sadece geçici süreyle, salgın esnasında, bir doktor önerisiyle veya bir doktorun gözetiminde kullanılması şartıyla, 1 yaşından küçük çocukların influenza tedavisinde kullanılabilir. Bunun dışındaki durumlarda, NOVAVİR 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

İnfluenza tedavisi veya profilaksisi için, orta şiddette veya ciddi böbrek yetmezliği kanıtı olmadıkça 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 (Bölüm 6.1’de listelenmiştir) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NOVAVİR’in influenza A ve B virüsleri dışında, diğer ajanların neden olduğu hastalıklarda etkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

NOVAVİR influenza aşısı yerine kullanılmaz. NOVAVİR’in, bireylerin yıllık influenza aşılması için değerlendirilmesini etkilemesi beklenmez. İnfluenzaya karşı koruma NOVAVİR verilmeye kadar sürer. Güvenilir epidemiyolojik veriler toplumda influenza virüsünün dolaştığını gösterdiği takdirde NOVAVİR influenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabilir.

Nöropsikiyatrik olaylar

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). Yapılan üç ayrı geniş çaplı epidemiyolojik çalışmada, antiviral tedavi almayan influenzalı hastalara kıyasla, oseltamivir kullanan influenzalı hastalarda nöropsikiyatrik olayların görülme riskinin daha fazla olmadığı kanıtlanmıştır.

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

Beraberindeki ciddi durumlar

Yeterince ciddi veya hastaneye yatmayı gerektirecek muhtemel riskteki stabil olmayan medikal durumu olan hastalarda oseltamivirin güvenliliği ve etkililiğine yönelik bir bilgi bulunmamaktadır.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar

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

Kalp yetmezliği / solunum hastalığı

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

Pediyatrik popülasyon

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.

Ciddi böbrek yetmezliği

Ciddi böbrek yetmezliği olan adolesanlarda (13-17 yaşındakiler) ve yetişkinlerde influenzanın tedavisi ve profilaksisi sırasında doz ayarlaması önerilmektedir. Böbrek yetmezliği olan bebeklerde ve çocuklarda (1 yaş veya üstündekiler) herhangi bir doz tavsiye edilebilmesi için klinik veriler yetersizdir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Sorbitol: 30 g'lık bir şişe NOVAVİR oral süspansiyon tozu 26,647 g sorbitol içerir. Günde iki kez uygulanan ve her biri 45 mg oseltamivir içeren dozlar toplam 2,7 g sorbitol içerir. Bu miktar, kalıtsal fruktoz intoleransı olan kişiler için önerilen maksimum günlük sorbitol limitinin üzerindedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sorbitol, hafif laktasif etki gösterebilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

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. Bölüm 5.2). Oral kontraseptiflerle etkileştigiine dair bulgu yoktur.

Renal eliminasyon

Renal tübüler sekresyon için yarişmayı 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.

Probenesid

Böbrekte anyonik 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

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

İlave bilgiler

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

Faz III tedavi ve profilaksi klinik çalışmalarında oseltamivir, 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. Oseltamivirin bu bileşiklerle birlikte uygulanması sonucu advers olay profilinde veya sıklığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Aynı yolla atılan ve dar terapötik aralığı olan ilaçlar (rneğin, 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 çalışmalardan 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 NOVAVİR kullanılabilir.

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

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oseltamivirin sütle atıldığını göstermektedir. Oseltamivirin 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 NOVAVİR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, sirkülasyondaki influenza virüs suşunun patojenisitesi, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NOVAVİR 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

NOVAVİR'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

NOVAVİR'in güvenlilik profili, klinik çalışmalarda, influenza tedavisi için NOVAVİR veya plasebo alan 6049 yetişkin veya adolesan ve 1473 pediatrik hasta ile influenza profilaksisi için

NOVAVİR veya plasebo alan/tedavi görmeyen 3990 yetişkin veya adolesan ve 253 pediatrik hastanın verilerine dayanmaktadır.

Yetişkinlerde veya adolesanlarda en sık raporlanan advers etkiler, tedavi çalışmalarında kusma ve mide bulantısı, profilaksi çalışmalarında mide bulantısıdır. Bu advers etkilerin çoğunluğu ilk dozun kullanımı üzerine ilk veya ikinci tedavi gününde raporlanmış ve spontan olarak 1-2 gün içinde giderilmiştir. Çocuklarda, en sık raporlanan advers etki kusmadır. Hastaların çoğunda bu yan etkiler NOVAVİR tedavisinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Oseltamivirin pazara verilmesinden itibaren aşağıdaki ciddi advers reaksiyonlar seyrek olarak rapor edilmiştir: Anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar, hepatik bozukluklar (fulminan hepatit, hepatik fonksiyon bozukluğu ve sarılık), anjiyonörotik ödem, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, gastrointestinal kanama ve nöropsikiyatrik bozukluklar (Nöropsikiyatrik bozukluklar için bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

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 ($< 1/10.000$). Advers etkiler klinik çalışmalardan havuzlanmış analizlere göre tablolarda uygun kategorilere eklenmiştir. Her bir sıklık grubunda advers etkiler azalan ciddiyet sırasıyla listelenmiştir.

Yetişkin ve adolesanlarda influenzanın tedavisi ve önlenmesinde:

Yetişkin ve adolesanlarda influenzanın tedavisi ve önlenmesini araştıran çalışmalarda tavsiye edilen dozda (influenza tedavisi için 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg ve influenza profilaksisi için 6 haftaya kadar günde bir kez 75 mg) kullanım sonrası en sık görülen advers ilaç reaksiyonları veya pazarlama sonrası deneyiminden çıkarılan etkiler aşağıda Tablo 1’de gösterilmektedir.

İnfluenza profilaksisi için tavsiye edilen dozda (6 haftaya kadar günde bir kez 75 mg) NOVAVİR kullanan kişilerde raporlanan güvenlilik profili, daha uzun dozlama süresine rağmen influenza tedavisi çalışmalarında görülen profile kalitatif olarak benzerdir.

Tablo 1: Yetişkinler ve adolesanlarda influenza tedavisi veya profilaksisi için NOVAVİR'in incelendiği çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde görülen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Yaşanma Sıklığına Göre Advers Etkiler			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Bronşit, herpes simpleks, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite reaksiyonu	Anafilaktik reaksiyonlar, anafilaktoid reaksiyonlar
Psikiyatrik hastalıklar				Ajitasyon, anormal davranışlar, anksiyete, konfüzyon, delüzyon, deliryum, halüsinasyon, kabus, kendini yaralama
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Uykusuzluk	Bilinç düzeyinde değişkenlik, konvülsiyon	
Göz hastalıkları				Görme bozukluğu
Kardiyak hastalıkları			Kardiyak aritmi	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Öksürük, boğaz ağrısı, rinore		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Kusma, abdominal ağrı (üst abdominal ağrı dahil), dispepsi		Gastrointestinal kanama, hemorajik kolit
Hepatobilier hastalıklar			Karaciğer enzimlerinde yükselme	Fulminant hepatit, hepatik yetmezlik, hepatit

Deri ve subkütan doku hastalıkları			Egzema, dermatit, döküntü, ürtiker	Anjionörotik ödem, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ağrı, sersemlik (vertigo dahil), yorgunluk, pireksi, kol ve bacaklarda ağrı		

Çocuklarda influenza tedavisi ve profilaksisi:

İnfluenza tedavisi için oseltamivir ile yapılan klinik çalışmalara toplamda 1473 çocuk (1-12 yaş aralığında sağlıklı çocuklar ve 6-12 yaş aralığında astımlı çocuklar) katılmıştır. Bu çocukların 851'i oseltamivir süspansiyon tedavisi almıştır. Ev halkı gruplarında maruziyet sonrası profilaksi çalışmasında (n=99), bağışıklık sistemi baskılanmış gruplarda bir 6 haftalık pediyatrik mevsimsel profilaksi çalışmasında (n=49) ve bağışıklık sistemi baskılanmış 12 haftalık pediyatrik mevsimsel profilaksi çalışmasında (n=10), toplamda 158 çocuk tavsiye edilen doza uygun olarak günde bir kez NOVAVİR almıştır. Aşağıdaki tablo pediyatrik klinik çalışmalarda en sık raporlanan advers etkiler göstermektedir.

Tablo 2: Çocuklarda influenza tedavisi ve önlenmesinde oseltamivir kullanımını araştıran çalışmalarda görülen advers ilaç reaksiyonları (yaş/ağırlığa dayalı dozlama, [30 mg ila 75 mg oral doz])

Sistem Organ Sınıfı	Yaşanma Sıklığına Göre Advers Etkiler			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Otitis medya		
Sinir sistemi bozuklukları		Baş ağrısı		
Göz bozuklukları		Konjunktivit (göz kızarması, çapaklanması ve gözde ağrı dahil)		
Kulak ve iç kulak bozuklukları		Kulak ağrısı	Timpanik membran bozukluğu	
Solunum yolu hastalıkları, torasik ve mediastinal bozukluklar	Öksürük, nazal konjesyon	Rinore		

Gastrointestinal bozukluklar	Kusma	Abdominal ağrı (üst abdominal ağrı dahil), dispepsi, bulantı		
Deri ve deri-altı bozuklukları			Dermatit (alerjik ve atopik dermatit dahil)	

Aşağıda seçilen ciddi advers etkiler ile ilgili açıklamalar sunulmaktadır.

Psikiyatrik hastalıklar/Sinir sistemi hastalıkları

İnfluenza, 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 görülmeksizin olabilir.

Oseltamivir tedavisi sırasında, birkaç vakada kaza ile yaralanmaya veya ölümlle 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. Oseltamivirin bu tip olaylara katkısı bilinmemektedir. Bu çeşit nöropsikiyatrik olaylar oseltamivir kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır.

Hepato-bilier hastalıklar

İnfluenza benzeri hastalığı olan hastalarda, hepatit ve karaciğer enzimlerinde artışı içeren hepato-bilier hastalıklar görülmüştür. Bu vakalar fatal fulminan hepatit/hepatik yetmezliği içerir.

Diğer özel popülasyonlar:

Geriatrik 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 reaksiyon profili sağlıklı genç yetişkinlerdeki profil ile kalitatif olarak benzerdir.

Pediyatrik popülasyon (bir yaşından küçük çocuklar):

Bir yaşından küçük influenza enfeksiyonu olan 135 çocuğun oseltamivir tedavisine dair farmakokinetik, farmakodinamik ve güvenlilik profilinin incelendiği iki çalışmada; kusma, diyare ve çocuk bezi döküntüsü en sık raporlanan advers olaylar olmak üzere güvenlilik profili yaş kohortlarında benzer bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.2). 36 haftadan daha küçük post konseptüel yaştaki bebekler için yeterli veri mevcut değildir.

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

1 yaş ile 12 yaş aralığında ve 12 yaşından daha büyük 18 çocuğun dahil olduğu bağışıklık sistemi baskılanmış 475 hastada yapılan 12 haftalık profilaksi çalışmasında, oseltamivir alan 238 hastanın güvenilirlik profili, daha önce oseltamivir profilaksisi klinik çalışmasında gözlemlenen güvenilirlik profiliyle tutarlıdır.

Önceden astımı olan çocuklar:

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası dönemde oseltamivir ile ilgili doz aşımı deneyimleri raporlanmıştır. Bu vakaların çoğunluğunda, herhangi bir advers ilaç etkisi raporlanmamıştır.

Doz aşımı sonrası raporlanan advers ilaç etkileri, oseltamivirin önerilen terapötik dozlarında görülen ve Bölüm 4.8'de tanımlanan istenmeyen etkilerle yapısı ve dağılımı yönünden benzerdir.

Pediyatrik popülasyon

Doz aşımı çocuklarda, yetişkinlere ve adolesanlara göre daha sık rapor edilmiştir. NOVAVİR oral süspansiyonu hazırlarken ve NOVAVİR ürünlerini çocuklarda uygularken dikkatli olunmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, nöraminidaz inhibitörleri

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 etkililiği, 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.

Klinik çalışmalar:

İnfluenza enfeksiyonunun tedavisi:

Endikasyon, başta influenza A enfeksiyonu olmak üzere doğal olarak ortaya çıkan influenza klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

Oseltamivir sadece influenza virüsünün yol açtığı hastalıklara karşı etkilidir. Bu sebeple, istatistiksel analiz sadece influenza ile enfekte olan denekler için sunulmaktadır. Hem influenza-pozitif, hem de influenza-negatif denekleri içeren havuzlanmış tedavi çalışma popülasyonunda (ITT), primer etkililik 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 pozitifdir 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 ile 13 yaşındaki ve 13 yaşın üzerindeki adolesanlar:

Hastalar, 36 saat içinde belirtilerinin başladığını bildirenler arasından, ateşleri $\geq 37,8$ °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 ($p = 0,5976$).

Gebelikte influenzanın tedavisi:

Oseltamivirin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır; ancak, pazarlama sonrası ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, bu hasta popülasyonu için mevcut doz rejiminin morbidite/mortalite açısından uygun olduğunu göstermektedir. Farmakokinetik çalışmalar aktif metabolite düşük maruziyet olduğunu göstermesine rağmen, influenza tedavisi veya profilaksisi için gebe kadınlarda dozun ayarlanması önerilmemektedir.

Çocuklarda influenzanın tedavisi:

Ateşi ($\geq 37,8$ °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 başlamış 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'ta (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), FEV₁ (zorlu ekspiratuvar volüm), plasebo kolunda %4,7 iken, oseltamivir ile tedavi edilen grupta %10,8'e yükselmiştir ($p = 0,0148$).

1 yaşından küçük yenidoğanlar için endikasyon, daha büyük çocuklardaki etkililik verilerinin ekstrapolasyonuna, tavsiye edilen pozoloji de farmakokinetik modelleme verilerine dayanmaktadır.

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 ($\geq 37,8$ °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 etkililiği evlerdeki maruziyet sonrası önleme çalışmasında ve iki mevsimsel önleme çalışmasında gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar için primer etkililik 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 (NNT) değişir.

Maruziyet sonrası önleme:

Bir indeks influenza vakası ile temasta olan (%12,6'sı influenzaya karşı aşılanmış) kişilerde 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 (NNT) 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 etkililiği, 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 etkililik 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 – 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; p = 0,0188]). Başlangıçta virüs yaymayan çocuklarda laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı düşmüştür; önleme olmayanlarda %21 (15/70) iken önleme alanlarda %4 (2/47) olmuştur (%80,1 düşüş [%95 GA 22 – 94,9; p = 0,0206]). Total pediatrik popülasyon için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı (NNT) 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 (NNT) 25'tir (%95 GA 23 – 62).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda influenza'nın 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) influenza'nın mevsimsel profilaksisi için çift- kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası, viral kültür ve/veya HAI (hemaglütinasyon 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.

Oseltamivirin rezistansı

Klinik çalışmalar: Desteklenen klinik çalışmalarda, influenza virüsünün oseltamivire karşı duyarlılığında azalma riski veya direnç geliştirme riski incelenmiştir. Oseltamivire dirençli virüs taşıyan hastalar virüsü genellikle normal olarak temizlemiş ve herhangi bir klinik kötüleşme yaşamamıştır. Bazı pediatrik hastalarda, oseltamivire karşı duyarlı virüs taşıyan hastalar ile karşılaştırıldığında, oseltamivire dirençli virüs daha uzun bir süre ile tespit edilmiştir. Buna karşın, bu hastalarda influenza semptomlarının ise uzamadığı görülmüştür.

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 NOVAVİR kullanımı ile ilişkili ilaç direncine dair

herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda 12 haftalık profilaksi çalışmasında direnç gözlemlenmemiştir.

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.

Oseltamivir kullanmayan hastalardan alınan influenza A ve B virüslerinde in vitro olarak oseltamivire karşı azalmış duyarlılığa bağlı doğal mutasyonlar saptanmıştır. Oseltamivir tedavisi sırasında seçilen dirençli suşlar hem bağışıklık sistemi normal kişilerden hem de bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerden alınmıştır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ve küçük çocuklar, tedavi sırasında oseltamivire dirençli virüs geliştirme konusunda daha yüksek risk taşımaktadırlar.

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 olmaya eğilimindedir 2007 yılından itibaren, mevsimsel H1N1 suşlarında dirençle bağlantılı H275Y mutasyonu yaygın hale gelmiştir. Oseltamivire duyarlılığın azalma oranı ve bu virüslerin prevalansı mevsimsel ve coğrafik olarak değişmektedir. 2008 yılında, H275Y, Avrupa’da mevcut H1N1 influenza izolatlarının %99’undan fazlasında bulunmuştur. 2009 yılı H1N1 influenzası (“domuz gribi”), terapötik ve profilaktik rejimlerde nadiren raporlanan direnç vakaları haricinde, oseltamivire karşı neredeyse eşit dağılmış bir şekilde duyarlıdır.

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

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Emilen oseltamivir başlıca olarak (> %90) oseltamivir karboksilata dönüşerek atılır. Aktif metabolit daha ileri metabolizmaya uğramadan idrarla atılır. Oseltamivir karboksilatın pik plazma konsantrasyonları pek çok olguda 6 ila 10 saatlik yarılanma ömrü ile azalmaktadır. Aktif metabolit renal yolla tamamen atılır. Renal klirens (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:

Oseltamivir ve aktif metaboliti olan oseltamivir karboksilatın farmakokinetiği doğrusaldır. Oseltamivir ve oseltamivir karboksilatın plazma konsantrasyonlarındaki artışları, 20 ila 1000 mg aralığında tek doz uygulama ardından oluşan doz artışlarıyla ve 75 mg ila 450 mg aralığında 5 gün boyunca günde iki kez tekrarlanmış uygulama ardından oluşan doz artışlarıyla orantılıdır.

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, orta şiddette veya ciddi renal yetmezlik kanıtı bulunmadıkça (kreatinin klirensi 60 mL/dk'nın altında değilse), doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalar:

1 yaş ve üstündeki bebekler ve çocuklar

Oseltamivirin farmakokinetiği 1-16 yaşındaki bebeklerde, çocuklarda ve adolesanlarda yapılan tek doz farmakokinetik çalışmalarında değerlendirilmiştir. Çoklu doz farmakokinetiği az sayıda çocuğun katıldığı bir klinik etkililik 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 yaş veya üstündeki çocuklarda ve adolesanlarda oseltamivirin farmakokinetiği, yetişkinlerde gözlenen ile benzerdir.

Pandemi sırasında yenidoğanlar ve 1 yaşından küçük bebeklerde influenzanın önlenmesi

Simülasyonlarda 1 yaşından küçük yenidoğanlarda günde bir kez 3 mg/kg dozun sağladığı maruziyetin, yetişkinlere günde bir kez 75 mg dozla görülen maruziyetle aynı aralıkta veya daha fazla olduğu görülmüştür. Maruziyet, 1 yaşından küçük bebeklerde (günde iki kez 3 mg/kg) tedavide sınırları aşmamaktadır ve karşılaştırılabilir güvenilirlik profili göstermesi beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.8) 1 yaşından küçük bebeklerde profilaksi klinik çalışması yapılmamıştır.

Yenidoğanlar ve 1 yaşından küçük bebekler

Oseltamivirin farmakokinetiği, farmakodinamiği ve güvenliliği 1 yaşından küçük bebeklerde (n=135) yapılan 2 kontrolsüz açık etiketli çalışmada değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş aktif metabolit klirens oranı 1 yaşın altında azalmaktadır. En küçük yenidoğanlarda metabolitlere maruziyet daha çok farklılık göstermiştir. Mevcut veriler 0-12 aylık yenidoğanlarda 3 mg/kg dozun sağladığı maruziyetin, çocuklar ve yetişkinlerde görülen klinik olarak etkili maruziyete benzer olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.1 ve 4.2). Bildirilen advers olaylar, daha büyük çocuklardan elde edilen güvenlik profili ile tutarlıdır. 1 aylıktan küçük bebeklerde influenza önlemi sonrası oseltamivir kullanımına ilişkin halihazırda mevcut veri bulunmamaktadır. 12 yaş altı çocuklarda influenza epidemisi sırasında önlem ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır.

Gebeler

Ortak popülasyon farmakokinetik çalışmaları, mevcut NOVAVİR doz rejiminde aktif metabolite maruziyetin gebelerde gebe olmayan kadınlara oranla daha düşük olduğunu göstermektedir (tüm trimesterlerde ortalama %30). Ancak beklenen düşük maruziyet, engelleyici konsantrasyonun (IC95) üstünde ve influenza virüsü için terapötik seviyede kalmaktadır. Buna ek olarak, gözlemsel çalışmalarda mevcut doz rejiminin bu hasta popülasyonunda yarar sağladığına dair bulgular mevcuttur. Bu nedenle, influenza tedavisi veya profilaksisi için gebelerde doz ayarlanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.6).

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) karsinogenisite 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 NOVAVİR'in 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 reaksiyon 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" 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 fosfat tuzunun çok yüksek oral tek dozları, test edilen en yüksek dozuna kadar (1310 mg/kg), yetişkin sıçanlarda hiçbir reaksiyona sahip değilken, bu dozlar 7 günlük juvenil sıçan yavrularında, ölüm dahil, toksisiteler ile sonuçlanmıştır. Bu reaksiyonlar 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 reaksiyon görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol

Sodyum benzoat

Monosodyum sitrat

Sakarin sodyum

Titanyum dioksit

Ksantam zankı

Esans (Tutti Frutti)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kuru toz halinde iken, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 10 gün veya buzdolabında (2°C-8°C) 17 gün saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik (HDPE) kapak ile kapatılmış 75 ml çizgili 125 ml'lik amber renkli cam Şişe, plastik doz Őiringası ve 5 ml'lik Őurup kaşığı

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Oral süspansiyonun hazırlanışı

NOVAVİR süspansiyonun hastaya verilmeden hemen önce bir eczacı tarafından hazırlanması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2).

Yalnızca paketin içinden çıkan Őiringa kullanılmalıdır.

- Ağzı kapalı ŐiŐeye tozlar serbest hale gelinceye kadar birkaç kez hafifçe vurunuz.
- Şişe zerindeki iŐaretli çizginin yaklaşık 2/3'ne denk gelecek kadar içme suyu ekleyiniz ve ŐiŐeyi iyice çalkalayınız. Daha sonra Şişe üzerinde iŐaretli çizgiye gelecek kadar (kalan 1/3) daha içme suyu ekleyerek ŐiŐeyi yeniden çalkalayınız.
- ŐiŐenin kapağını kaldırınız ve Őiringayı içeriye itiniz.

Kullanma talimatı ve oral doz Őiringası/kaŐık hastaya verilmelidir. Şişe etiketine sulandırılmış süspansiyonun son kullanma tarihini yazmanız tavsiye edilir.

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller, 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ő.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İstanbul

Telefon: 0212 410 39 50

Faks : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/270

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.05.2022

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

-