

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSEFLU 30 mg granül içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Oseltamivir fosfat 39,45 mg (30 mg oseltamivire eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Bölünebilir saşe (Eşit iki eşit doza bölünür, yarım saşe 15 mg oseltamivire eşdeğer oseltamivir fosfat içerir)

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).

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 vücut ağırlığı 40 kg'ın üzerindeki adolesanlarda tavsiye edilen doz, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg'dır (2,5 saşe=2 adet saşe ve bölünebilir bir saşenin yarısı)

Çocuklar:

1 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar için tavsiye edilen tedavi amaçlı oral OSEFLU dozları:

Vücut ağırlığı	5 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu
10-15 kg	Günde iki kez 30 mg (1 saşe)
> 15 - 23 kg	Günde iki kez 45 mg (1,5 saşe=1 adet saşe ve bölünebilir bir saşenin yarısı)
> 23 - 40 kg	Günde iki kez 60 mg (2 saşe)
> 40 kg	Günde iki kez 75 mg (2,5 saşe=2 adet saşe ve bölünebilir bir saşenin yarısı)

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

İnfluenza semptomlarının görüldüğü ilk veya ikinci günde tedaviye başlanmalıdır.

Profilaksi 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'dır (2,5 saşе= 2 adet saşе ve bölünebilir bir saşenin yarısı). Yakın temas sonrası iki gün içinde tedaviye başlanmalıdır.

Toplumda görülen influenza salgını sırasında profilaksi için tavsiye edilen doz günlük 75 mg'dır (2,5 saşе= 2 adet saşе ve bölünebilir bir saşenin yarısı). Altı haftalık süre içerisinde OSEFLU'nun güvenlilik ve etkinliği kanıtlanmıştır. İlaç kullanmaya devam edildiği sürece koruma devam eder.

- 1 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar:

Tavsiye edilen OSEFLU saşе dozuna alternatif olarak, kapsül yutmada zorluk çekmeyen >40 kg ağırlığındaki çocuklar, maruziyet sonrası profilaktik olarak 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül ile tedavi edilebilirler.

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

Vücut ağırlığı	10 gün boyunca tavsiye edilen maruziyet sonrası profilaksi dozu
10-15 kg	günde bir kez 30 mg (1 saşе)
> 15 - 23 kg	günde bir kez 45 mg (1,5 saşе 1 adet saşе ve bölünebilir bir saşenin yarısı)
> 23 - 40 kg	günde bir kez 60 mg (2 saşе)
> 40 kg	günde bir kez 75 mg (2,5 saşе=2 adet saşе ve bölünebilir bir saşenin yarısı)

Toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma:

12 aylıktan küçük bebeklerde influenza epidemisi sırasında önleme amaçlı kullanımı ile ilgili çalışma mevcut değildir.

Uygulama şekli:

Saşе, kapsül yutmakta zorluk çeken yetişkin, ergen ve çocuklarda kullanılmaktadır. OSEFLU Saşе'ye ait tedavi dozu (tek kullanımda maksimum 2,5 saşе) yumuşak gıdalarla (yoğurt, bebek maması vb.) veya bir bardak (150 ml) meyve suyuna karıştırılarak alınabilir (Bkz. Bölüm 5.2). Yiyeceklerle birlikte alınan OSEFLU bazı hastalarda toleransı arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İnfluenza tedavisi için kullanılırken:

Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler) için doz ayarlanması önerilmektedir. Önerilen dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Kreatinin klirensi	Tedavi için önerilen doz
>60 (mL/dak)	Günde iki kez 75 mg
>30-60 (mL/dak)	Günde iki kez 30 mg
>10-30 (mL/dak)	Günde bir kez 30 mg
≤10 (mL/dak)	Önerilmemektedir (veri yoktur)
Hemodiyaliz hastaları	Her hemodiyaliz seansı sonrasında 30 mg
Peritonal diyaliz hastaları*	30 mg tek doz

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

İnfluenza profilaksisi için kullanılırken:

Orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliğinde, yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler) için doz ayarlanması önerilmektedir. Önerilen dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Kreatinin klirensi	Profilaksi için tavsiye edilen doz
>60 (mL/dak)	Günde bir kez 75 mg
>30-60 (mL/dak)	Günde bir kez 30 mg
>10-30 (mL/dak)	İki günde bir kez 30 mg
≤10 (mL/dak)	Önerilmemektedir (veri yoktur)
Hemodiyaliz hastaları	Her iki hemodiyaliz seansı sonra 30 mg
Peritonal diyaliz hastaları*	Haftada bir kez 30 mg

*Sürekli ambulatuvar periton diyalizi (SAPD) hastalarında yapılan çalışmalardan alınan sonuçlara göre, oseltamivir karboksilat klirensinin otomatik peritoneal diyaliz 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 fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği olan pediyatrik hastalarda yürütülmüş bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

1 yaşın altındaki çocuklarda, oseltamivirin güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik 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 (Bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

OSEFLU influenza aşısı yerine kullanılmaz. Oseltamivir kullanımı, bireylerin yıllık influenza aşılmasının değerlendirilmesini etkilememektedir. İnfluenzaya karşı koruma sadece OSEFLU verildiği sürece sürer. Güvenilir epidemiyolojik veriler toplumda influenza virüsünün yaygın olduğunu gösterdiği koşullarda OSEFLU influenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılmalıdır. Dolaşımda olan virüs suşlarının oseltamivire duyarlılığının oldukça değişken olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, hekimler, OSEFLU kullanımına karar verirken dolaşımda olan mevcut virüslerin oseltamivire karşı duyarlılığı ile ilgili en güncel bilgiyi göz önünde bulundurmalıdır.

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.

İmmün yetmezliği olan hastalar

İmmün yetmezliği olan hastalarda oseltamivir tedavisinin veya profilaksisinin 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 (Konsepsiyon sonrası yaş <36 hafta) için bir doz tavsiyesi sağlayan veri halihazırda mevcut değildir.

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).

Nöropsikiyatrik olaylar

Oseltamivir ile influenza tedavisi gören hastalarda, özellikle çocuklarda ve adolesanlarda, nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Nöropsikiyatrik olaylar oseltamivir kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır. Hastalar anormal davranış belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve her hasta için tedaviye devam etmenin yarar ve risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oseltamivirin plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması ve sitokrom P450 ve glukuronidaz sistemlerinden bağımsız metabolizması gibi farmakokinetik özellikleri, bu mekanizmalar yoluyla ilaç etkileşimleri açısından herhangi bir problem yaratmayacağını gösterir (Bkz. Bölüm 5.2).

Probenesid

Probenesid ile birlikte kullanım sırasında renal fonksiyonları normal olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrekte anyonik tübüler sekresyonun potent inhibitörü olan probenesid ile birlikte kullanımı sonucunda, aktif metabolit konsantrasyonu yaklaşık 2 kat artar.

Amoksisilin

Oseltamivirin, aynı yolla elimine edilen amoksisilin ile kinetik etkileşimi yoktur. Bu durum, bu yolla ile oseltamivir etkileşiminin zayıf olduğunu düşündürmektedir.

Renal eliminasyon

Renal tübüler sekresyon için yarışmayı içeren klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri, bu ilaçların bilinen güvenlik sınırı, aktif metabolitin eliminasyon karakteristikleri (glomerüler filtrasyon ve anyonik tübüler sekresyon) ve bu yolların atılım kapasitelerine bağlı olarak, olası değildir. Ancak, aynı yolla atılan ve dar terapötik aralığı olan ilaçlar (örneğin, klorpropamid, metotreksat, fenilbutazon) kullanan olgulara oseltamivir reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

İlave bilgiler

Parasetamol, asetilsalisilik asit, simetidin, antiasitler (magnezyum ve alüminyum hidroksitler ve kalsiyum karbonatlar), varfarin (stabil şekilde varfarin tedavisi alan ve influenza ile enfekte

olmamış kişilerde) veya rimantadin ile birlikte kullanıldığında oseltamivir veya majör metaboliti arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim görülmemektedir.

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

İnfluenza, doğumsal kalp defektleri de dahil olmak üzere, konjenital malformasyon riski taşıyan olumsuz gebelik ve fetal sonuçlarla ilişkilidir. Pazarlama sonrası raporlardan ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen büyük miktarda veri, oseltamivire maruz kalan gebe kadınlarda (1000'den fazla ilk trimester süresince maruz kalan), oseltamivire bağlı ne malformasyon ne de fetal veya neonatal toksisite oluşmadığını göstermektedir.

Bununla birlikte, bir gözlemsel çalışmada, genel malformasyon riski artmazken, doğumdan sonraki 12 ay içinde tanı konulan majör konjenital kalp defektleri için sonuçların kesin olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, ilk trimesterde oseltamivir maruziyetini takiben majör konjenital kalp defekti oranı %1,76 (397 gebelikten 7 bebek) iken, genel popülasyonda oseltamivire maruz kalmayan gebeliklerde %1,01'dir (tahmini risk oranı 1,75, %95 GA 0,51-5,98). Çalışma sınırlı olduğundan, bu bulgunun klinik önemi açık değildir. Ayrıca, bu çalışma bireysel majör malformasyon türlerini güvenilir bir şekilde değerlendirmek için çok küçüktür ve oseltamivire maruz kalan kadınlar ve maruz kalmayan kadınlar, özellikle influenza geçirip geçirmediklerine bakılmaksızın, tam olarak karşılaştırılamamıştır.

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesine neden olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

OSEFLU, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik süresince gerekli olması halinde, mevcut güvenilirlik ve yarar bilgisi (gebe kadınlardaki yarar bilgileri için Bkz. Bölüm 5.1) ve dolaşımdaki influenza virüs suşunun patojenisitesi değerlendirilerek OSEFLU kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Emziren sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oseltamivirin ve aktif metabolitinin sütle atıldığını göstermektedir. Oseltamivirin insan sütüyle atıldığına ilişkin ise çok sınırlı veri

mevcuttur. Sınırlı veriler, oseltamivir ve aktif metabolitinin anne sütünde saptandığını göstermektedir; ancak sütte saptanan seviyeler çok düşüktür ve bu nedenle bebeğe terapötik dozun altında bir miktarın geçmesi beklenir. Dolaşımdaki influenza virüsü suşunun patojenisitesi ve emziren annenin altta yatan durumu dikkate alınarak emziren anneler için açık potansiyel yararların olduğu durumlarda, oseltamivir uygulanması düşünülebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Prelinik veriler, oseltamivirin kadın veya erkek fertilitesi üzerinde bir etkisi olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Oseltamivirin araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Oseltamivirin güvenlik profili, klinik çalışmalarda, influenza tedavisi için oseltamivir veya plasebo alan 6.049 yetişkin veya adolesan ve 1.473 pediyatrik hasta ile influenza profilaksisi için oseltamivir veya plasebo alan/tedavi görmeyen 3.990 yetişkin veya adolesan ve 253 pediyatrik hastanın verilerine dayanmaktadır. Ek olarak, immün yetmezliği olan 245 hasta (7 adolesan ve 39 pediyatrik hasta dahil) influenza tedavisi için oseltamivir alırken, immün yetmezliği olan 475 hasta (10'u oseltamivir, 8'i plasebo kullanan 18 pediyatrik hasta dahil) influenza profilaksisi için oseltamivir veya plasebo almıştır.

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 oseltamivir 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 tablolananmış listesi

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$). Advers etkiler klinik çalışmalardan havuzlanmış analizlere göre tablolarda uygun kategorilere eklenmiştir.

Yetişkin ve adolesanlarda influenza tedavisi ve önlenmesinde:

Yetişkin ve adolesanlarda influenza tedavisi ve önlenmesini araştıran çalışmalarda, tavsiye edilen dozda (influenza tedavisi için beş 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) oseltamivir 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 oseltamivirin incelendiği çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde en sık 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 hastalıklar			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
Hepato-biliyer hastalıklar			Karaciğer enzimlerinde yükselme	Fulminan hepatit, hepatik yetmezlik, hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Egzama, dermatit, döküntü, ürtiker	Anjionörotik ödem, eritema multiforme, 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 1.473 çocuk (1-12 yaş aralığında başkaca 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), başka bir 6 haftalık pediyatrik profilaksi çalışmasında (n=49) ve immün yetmezliği olanlarda 12 haftalık pediyatrik mevsimsel profilaksi çalışmasında (n=10), toplamda 158 çocuk tavsiye edilen doza uygun olarak günde bir kez oseltamivir almıştır. Tablo 2'de pediyatrik klinik çalışmalarda en sık raporlanan advers etkiler gösterilmiştir.

Tablo 2: Çocuklarda influenza tedavisi ve profilaksisi için oseltamivirin incelendiği çalışmalarda en sık görülen (yaş/ağırlığa bağlı dozlama, günde 1 kez 30-75 mg) advers ilaç reaksiyonları

Sistem-Organ Sınıfı	Yaşanma Sıklığına Göre Advers Etkiler		
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Enfeksiyonlar ve		Otitis media	

enfestasyonlar			
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı	
Göz hastalıkları		Konjunktivit (göz kızarması, çapaklanması ve gözde ağrı dahil)	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak ağrısı	Timpanik membran bozukluğu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük, nazal konjesyon	Rinore	
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma	Abdominal ağrı (üst abdominal ağrı dahil), dispepsi, bulantı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			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, şiddetli hastalık görülmeksizin olabilir.

Pazarlama sonrası oseltamivir tedavisi sırasında, birkaç vakada kaza ile yaralanma veya ölümle sonuçlanan, konvülsiyonlar ve deliryum (değişen bilinç düzeyi, konfüzyon, anormal davranışlar, delüzyonlar, halüsinasyonlar, ajitasyon, anksiyete, kabuslar gibi belirtileri içeren) 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-biliyer hastalıklar

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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 pişik en sık raporlanan advers olaylar olmak üzere güvenlilik profili yaş gruplarında benzer bulunmuştur. Konsepsiyon sonrası hesaplanan yaş 36 haftadan daha küçük bebekler için yeterli veri mevcut değildir.

Prospektif ve retrospektif gözlemsel çalışmalardan (bu yaş sınıfından 2.400'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 güvenlilik verileri, bir yaşın altındaki çocuklardaki güvenlilik profilinin bir yaşında ve bir yaşından büyük olan çocuklarda ispatlanmış güvenlilik profili ile benzer olduğu fikrini vermektedir.

Geriatrik popülasyon ve kronik kalp ve/veya solunum hastalığı olan kişiler:

İnfluenza tedavi çalışmalarına dahil edilen popülasyon, diğer sağlıklı yetişkinler/adolesanlar ve “risk altında” olan hastalardan (influenza ile ilişkili komplikasyonlar geliştirme riski yüksek olan hastalar, örneğin yaşlı insanlar ve kronik kalp veya solunum hastalığı olanlar kişiler) oluşur. Genelde, “risk altında” olan hastalarda güvenlilik profili, diğer sağlıklı yetişkin veya adolesanlardakine kalitatif olarak benzer niteliktedir.

İmmün yetmezliği olan hastalar: İmmün yetmezliği olan hastalarda influenza tedavisi, oseltamivirin standart doz veya yüksek doz rejimleri (çift doz veya üçlü doz) için yürütülen iki çalışmada değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu çalışmalarda gözlemlenen oseltamivirin güvenlik profili, tüm yaş gruplarındaki immün yetmezliği olmayan hastalarda (sağlıklı hastalar veya “risk altındaki” hastalar [yani, solunum ve/veya kardiyak komorbiditeleri olanlar]) influenza tedavisi için oseltamivirin uygulandığı önceki klinik çalışmalarda gözlemlenenle tutarlı olmuştur. İmmün yetmezliği olan çocuklarda bildirilen en sık advers reaksiyon kusmadır (%28).

1-12 yaş ve üstü 18 çocuk hastayı da içeren, immün yetmezliği olan 475 hasta ile yapılan 12 haftalık profilaksi çalışmasında 238 hastada görülen güvenlilik profili, daha önce oseltamivir profilaksisi için yapılan klinik çalışmalarında gözlenenler ile 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 (TUFAM)'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 durum raporlanmamıştır.

Doz aşımı sonrası raporlanan advers durum, oseltamivirin önerilen terapötik dozlarında görülen ve Bölüm 4.8’de tanımlanan istenmeyen etkilerle benzerdir.

Bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Doz aşımı çocuklarda, yetişkinlere ve adölesanlara göre daha sık rapor edilmiştir. Oseltamivir ürünlerini çocuklarda uygularken dikkatli olunmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, nöraminidaz inhibitörleri
ATC kodu: J05AH02

Etki mekanizması

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 inhibe 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 yükleme çalışmaları ile influenza A ve B için desteklenmiştir.

Oseltamivir için nöraminidaz enzim IC50 değerleri klinik olarak izole edilen influenza A için 0,1 nM ila 1,3 nM arasında ve influenza B içinse 2,6 nM'dir. İnfluenza B için daha yüksek IC50 değerleri (ortalama 8,5 nM) yayınlanmış çalışmalarda gözlenmiştir.

Klinik çalışmalar

İnfluenza enfeksiyonunun tedavisi

Endikasyon, predominant 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 karma 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 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 ile 13 yaşındaki ve 13 yaşın üzerindeki adolesanlar:

Hastalar, 36 saat içinde belirtilerinin başladığını bildirenler arasından, ateşleri $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ 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 = 2.413) 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) 4-4,4 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 (135/1.063) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %8,6'ya (116/1.350) 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 vakalarda 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 retrospektif gözlemsel izleme çalışmalarından 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 (Bkz. Bölüm 5.2).

Çocuklarda influenzanın tedavisi:

Ateşi ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) ve öksürüğü veya nezlesi olan 1 ila 12 yaşlarındaki (ortalama yaş 5,3) başkaca 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

başlamadan 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 düşürmüştür (%95 GA 0,6-2,2 gün; $p < 0,0001$). Oseltamivir, akut orta kulak iltihabı insidansını, plasebo grubunda görülen %26,5'ten (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 (1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü), plasebo grubunda %4,7 iken, oseltamivir ile tedavi edilen grupta %10,8'e yükselmiştir ($p = 0,0148$).

1 yaşından küçük bebekler için endikasyon, daha büyük çocuklardaki etkililik verilerinin ekstrapolasyonuna, tavsiye edilen pozoloji de farmakokinetik modelleme verilerine dayanmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2).

İnfluenza B enfeksiyonunun tedavisi:

Toplam olarak, çalışmalardaki oranların %1 ila 33 arasında değişmesiyle birlikte, influenza-pozitif popülasyonun %15'i influenza B ile enfektedir. İnfluenza B ile enfekte olan vakalarda ortalama hastalık süresi tedavi grupları arasında anlamlı ölçüde değişiklik göstermemiştir. Analiz için tüm çalışmalardan alınan İnfluenza B ile enfekte olmuş 504 vakanın verileri toplanmıştır. Plaseboya göre 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; $p < 0,001$).

İmmün yetmezliği olan hastalarda influenza tedavisi:

Oseltamivirin immün yetmezliği olan, influenzadan etkilenmiş yetişkin hastalarda güvenliliğini değerlendirmek ve dirençli influenza virüsü gelişimi üzerindeki etkilerini karakterize etmek üzere (birincil analiz) bir randomize, çift kör çalışma oseltamivirin etkililiği (ikincil analiz, güçlendirilmemiş) için değerlendirilebilir 151 yetişkin, 7 adolesan ve 9 pediyatrik hastayı içermiştir. Çalışma solid organ nakli [SOT] hastalarını, hematopoetik kök hücre nakli [HSCT] hastalarını, CD4+ hücre sayımı < 500 hücre/mm³ olan HIV pozitif hastaları, sistemik immunosupresif tedavi gören hastaları ve hematolojik malignite görülenleri içermiştir. Bu hastalar semptomlar başladıktan sonra 96 saat içinde 10 gün süresince günde iki kez standart dozda (75 mg ya da kiloya göre ayarlanmış pediyatrik doz; 73 yetişkin, 4 adolesan ve 4 pediyatrik hasta) ya da günde iki kez çift dozda (150 mg ya da kiloya göre ayarlanmış pediyatrik doz; 78 yetişkin, 3 adolesan, 5 pediyatrik hasta) oseltamivir ile tedavi edilmeye randomize edilmiştir.

Semptomların düzelmesine kadar geçen medyan süre (TTRS) standart doz grubu (103,4 saat [%95 GA 75,4-122,7]) ve çift doz grubu (107,2 saat [%95 GA 63,9-140]) arasında benzerdir. Çocuklar için TTRS değişkendir ve yorum küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlıdır. İkincil enfeksiyonların görüldüğü yetişkin hastaların oranı standart doz grubu ve çift doz grubunda benzerdir (%5,1'e karşı %8,2). Ergenler ve çocuklarda, standart doz grubundan sadece bir

hastada (bir ergen) ikincil bir enfeksiyon (bakteriyel sinüzit) görülmüştür.

Viral bulaşma süresine bağlı olarak 5 ila 20 günlük bir adaptif dozlama periyodu için (ortalama tedavi süresi: 9 gün) standart (günde iki kez 75 mg veya kiloya göre ayarlanmış doz) veya üçlü doz (günde iki kez 225 mg veya kiloya göre ayarlanmış doz) oseltamivir alan şiddetli immün yetmezliği olan çocuklarda (≤ 12 yaş, n=30) bir farmakokinetik / farmakodinamik çalışma yürütülmüştür. Üçlü doz grubundan 2 hastada ikincil bakteriyel enfeksiyon (bronşit ve sinüzit) bildirilmiş olup; standart doz grubunda ikincil bakteriyel enfeksiyon bildirilmemiştir.

İnfluenzanın önlenmesi

Doğal olarak ortaya çıkan influenza hastalığının önlenmesinde oseltamivirin etkililiği, evlerdeki maruziyet sonrası profilaksi çalışmasında ve iki mevsimsel profilaksi çalışmasında gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar için primer etkililik parametresi, laboratuvar tarafından doğrulanmış influzanın insidansıdır. İnfluenza epidemisinin virülansı öngörülemez ve bölgeye ve mevsime göre değişir. Bu sebeple, bir influenza hastalığı vakasının profilaksisi için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı da değişir.

Maruziyet sonrası profilaksi:

Bir indeks influenza vakası ile temasta olan kişilerde (%12,6'sı 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 profilaksisinde oseltamivirin etkililiği, yetişkin, adolesan ve 1-12 yaş çocukların dahil edildiği evlerdeki maruziyet sonrası profilaksi çalışmasında hem indeks vaka hem de aile temas kişileri olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada primer etkililik parametresi, evlerdeki laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansıdır. Oseltamivir profilaksisi 10 gün sürmüştür. Toplam popülasyonda, laboratuvar tarafından doğrulanmış evdeki klinik influenza insidansı düşmüştür; profilaksi tedavisi almayanlarda %20 (27/136) iken profilaksi tedavisi alanlarda %7 (10/135) olmuştur (%62,7 düşüş [%95 GA 26-81,2; $p = 0,0042$]). Evlerdeki influenza ile enfekte indeks vakalarda, influenza insidansı profilaksi tedavisi almayanlarda %26 (23/89) iken profilaksi tedavisi 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; profilaksi tedavisi almayanlarda %19 (21/111) iken profilaksi tedavisi 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; profilaksi tedavisi almayanlarda %21

(15/70) iken profilaksi tedavisi 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).

Pandemi sırasında 1 yaşından küçük bebeklerde maruziyet sonrası influenzanın önlenmesi: İnfluenza pandemi sırasında maruziyet sonrası influenzanın önlenmesi, 0-12 aylık çocuklarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Maruziyet simülasyonu ayrıntıları için Bölüm 5.2'ye bakınız.

Toplulukta influenza epidemisi sırasında profilaksi:

İnfluenza salgını esnasında, aşı olmamış başkaca 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 grubunda 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).

İmmün yetmezliği olan hastalarda influenzanın profilaksisi:

1-12 yaşlarındaki 18 çocuk dahil olmak üzere, immün yetmezliği olan 475 vakada (388 solid organ transplantasyonlu vaka [195 plasebo; 193 oseltamivir], 87 hemapoietik kök hücre transplantasyonlu vaka [43 plasebo; 44 oseltamivir], immün sistem baskılayıcı diğer durumları olan hiçbir vaka bulunmamaktadır) influenzanın 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.

Oseltamivir direnci

Klinik çalışmalar: Klinik çalışmalarda, influenza virüsünün oseltamivire karşı duyarlılığında azalma riski veya direnç geliştirme riski incelenmiştir. Tedavi sırasında oseltamivire dirençli virüs gelişimi genellikle yetişkinlere göre çocuklarda daha sıklıkla görülmektedir; yetişkinlerde %1'den az ve 1 yaş altındaki bebeklerde %18 aralığındadır. Oseltamivire duyarlı virüs taşıyan hastalara karşılık oseltamivire dirençli virüs taşıyan pediatrik hastalarda virüs daha uzun süre tespit edilmiştir. Buna karşın, oseltamivir tedavisi ile ortaya çıkan yan etkiler tedavi cevabını etkilememiştir ve influenza semptomlarında uzamaya neden olmamıştır.

Oseltamivir ile tedavi edilen ve başka bir hastalığı olmayan yetişkin hastalarda yürütülen çalışmalardan elde edilen verilere kıyasla, 10 gün süresince standart doz veya çift doz oseltamivir ile tedavi edilen immün yetmezliği olan yetişkin hastalarda genel olarak daha yüksek bir oseltamivir direnci insidansı gözlenmiştir [standart doz grubunda % 14,5 (10/69) ve çift doz grubunda %2,7 (2/74)]. Direnç gelişen hastaların çoğunluğu nakil hastalarıdır (standart doz grubunda 8/10 hasta ve çift doz grubunda 2/2 hasta). Oseltamivire dirençli virüs görülen hastaların çoğu influenza tip A ile enfekte olup, uzun süreli viral bulaşma geçirmiştir.

Oseltamivir ile tedavi edilen immün yetmezliği olan çocuklarda (≤ 12 yaş) yürütülen iki çalışmada gözlenen oseltamivire direnç insidansı %20,7'dir (6/29). Oseltamivire karşı tedaviyle ortaya çıkan direnci bulunan immün yetmezliği olan altı çocuktan 3'ü standart doz ve 3'ü yüksek doz (çift veya üçlü doz) almıştır. Çoğu ≤ 5 yaşında ve akut lenfoid lösemi hastasıdır.

Klinik Çalışmalarda Oseltamivir Direnç İnsidansı

Hasta popülasyonu	Dirençli mutasyonları olan hastalar (%)	
	Fenotipleme*	Geno- ve Fenotipleme*
Yetişkin ve adolesanlar	%0,88 (21/2382)	%1,13 (27/2396)
Çocuklar (1-12 yaş)	%4,11 (71/1726)	%4,52 (78/1727)
Bebekler (<1 yaş)	%18,31 (13/71)	%18,31 (13/71)

*Tam genotipleme tüm çalışmalarda gerçekleştirilmemiştir.

İnfluenza Profilaksisi

Hastalığa maruziyet sonrası (7 gün), ev halkı gruplarında maruziyet sonrası (10 gün) ve mevsimsel olarak (42 gün) influenza profilaksisi açısından immün yetmezliği olmayan hastalarda bugüne dek yapılan klinik çalışmalarda, oseltamivir kullanımı ile ilişkili ilaç direncine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. İmmün yetmezliği olan hastalarda 12 haftalık profilaksi çalışmasında direnç gözlemlenmemiştir.

Klinik ve gözlemsel veri: 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 immün sistemi normal kişilerden hem de immün yetmezliği olan kişilerden alınmıştır. İmmün yetmezliği olan 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 olma 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 influenza ("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 azıdır. 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 vakada 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 filtrasyonun yanı sıra tübüler sekresyonun da olduğunu göstermektedir. İşaretili 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.

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).

Geriyatrik popülasyon:

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 şiddetli renal yetmezlik kanıtı bulunmadıkça (kreatinin klirensi 60 mL/dak'ın altında değilse), doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

1 yaş ve üstündeki bebekler ve 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. Uygulanan doz için (mg/kg) 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, yetişkinlerde 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 uçlu 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 yaşından küçük bebeklerde maruziyet sonrası influenza profilaksisine ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır. 12 yaş altı çocuklarda influenza epidemisi sırasında profilaksi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Gebeler

Ortak popülasyon farmakokinetik çalışmaları, mevcut oseltamivir 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).

İmmün yetmezliği olan hastalar

Popülasyon farmakokinetiği analizi, immün yetmezliği olan yetişkin ve pediyatrik (<18 yaşında) hastaların oseltamivir ile tedavisinin (Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama yöntemi altında tarif edildiği şekilde), benzer kreatinin klirensine sahip immün yetmezliği olmayan hastalarla kıyaslandığında aktif metabolite artmış maruziyetle (yaklaşık %5'ten %50'ye varan) sonuçlandığını göstermektedir. Aktif metabolitin geniş güvenilirlik sınırından dolayı, yetişkinlerde immün yetmezlik nedeniyle doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu eşliğinde immün yetmezlik görülen yetişkin hastalar için dozlar Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi altında özetlendiği şekilde ayarlanmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Preklinik veriler, gerçekleştirilen klasik güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmaları temel alındığında insanlar için herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır. Konvansiyonel kemirici karsinojenite çalışmalarının bulgularına göre, kullanılan kemirici türleri için belirgin 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 yarar 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 etki görülmeyen en yüksek doz (500 mg/kg/gün) arasındaki güvenilirlik sınırı sırasıyla oseltamivir için 480 katı ve aktif metabolit için 44 katıdır. Sıçanlardaki ve tavşanlardaki fetal maruziyet anne sıçan maruziyetinin yaklaşık %15 ila 20'sidir.

Emziren sıçanlarda oseltamivir ve aktif metabolit süte geçmiştir. Oseltamivirin veya aktif

metabolitinin insan sütüne geçip geçmediği konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. 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 (1.310 mg/kg), yetişkin sıçanlarda hiçbir advers reaksiyona sahip değilken, bu dozlar 7 günlük jüvenil sıçan yavrularında, ölüm dahil toksisite 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 doğum sonrası uygulanan 500 mg/kg/gün), herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Pre-jelatinize nişasta (mısır kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum

Mannitol (E421)

Talk

Sodyum stearil fumarat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 30 bölünebilir şaşe, PE/Alüminyum/kuşe kağıtta karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Fax: 0 212 482 61 11

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

223/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.02.2010

Ruhsat yenileme tarihi: 15.06.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ