

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamivil, 30 mg, kapsułki, twarde

Tamivil, 45 mg, kapsułki, twarde

Tamivil, 75 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tamivil, 30 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera oseltamiwiru fosforan, w ilości odpowiadającej 30 mg oseltamiwiru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Tamivil, 45 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera oseltamiwiru fosforan, w ilości odpowiadającej 45 mg oseltamiwiru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Tamivil, 75 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera oseltamiwiru fosforan, w ilości odpowiadającej 75 mg oseltamiwiru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Tamivil, 30 mg, kapsułki, twarde

Rozmiar kapsułki	4
Długość zamkniętych kapsułek, mm	14,4 ± 0,4 mm
Kolor kapsułki	Ciemnożółty korpus Ciemnożółte wieczko
Zawartość kapsułki	Biały proszek granulowany lub lekko zbity

Tamivil, 45 mg, kapsułki, twarde

Rozmiar kapsułki	4
Długość zamkniętych kapsułek, mm	14,4 ± 0,4 mm
Kolor kapsułki	Biały, nieprzezroczysty korpus Białe, nieprzezroczyste wieczko
Zawartość kapsułki	Biały proszek granulowany lub lekko zbity

Tamivil, 75 mg, kapsułki, twarde

Rozmiar kapsułki	2
Długość zamkniętych kapsułek, mm	17,8 ± 0,4 mm
Kolor kapsułki	Biały, nieprzezroczysty korpus Ciemnożółte wieczko
Zawartość kapsułki	Biały proszek granulowany lub lekko zbity

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Oseltamiwir jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci, w tym u noworodków urodzonych w terminie, u których występują objawy typowe dla grypy, gdy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy leczenie zostanie rozpoczęte w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku jednego roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.
- Właściwe stosowanie oseltamiwiru do zapobiegania grypie powinno wynikać z indywidualnej analizy każdego przypadku, uwzględniającej okoliczności i specyfikę populacji wymagającej ochrony. W wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę u osób w wieku jednego roku lub starszych.
- Oseltamiwir jest wskazany w zapobieganiu grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Oseltamiwir nie zastępuje szczepienia przeciwko grypie.

Stosowanie leków przeciwwirusowych w leczeniu i zapobieganiu grypie powinno się opierać na oficjalnych zaleceniach. Decyzja dotycząca stosowania oseltamiwiru w leczeniu i profilaktyce powinna być podjęta po uwzględnieniu charakterystyki krążących wirusów grypy, dostępnych informacji dotyczących wrażliwości na leki szczepów wirusa w danym sezonie oraz skutków choroby w różnych obszarach geograficznych i w różnych populacjach pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawki 75 mg można podawać jako

- jedną kapsułkę 75 mg lub
- jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg

Fabrycznie wytwarzany oseltamiwir w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (6 mg/mL) jest produktem preferowanym dla dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych, którzy mają trudności z połykaniem kapsułek lub w przypadku, gdy potrzebne są mniejsze dawki.

Dorośli oraz młodzież w wieku 13 lat i więcej

Leczenie: Zalecana dawka doustna to 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych.

Masa ciała	Zalecana dawka przez 5 dni	Zalecana dawka przez 10 dni Pacjenci z obniżoną odpornością
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę	75 mg dwa razy na dobę

* Zalecany czas trwania leczenia u osób dorosłych i młodzieży z obniżoną odpornością wynosi 10 dni. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Szczególne populacje pacjentów. Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej, w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirusa: Zalecana dawka stosowana w celu zapobiegania grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną, u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych, to 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni.

Masa ciała	Zalecana dawka przez 10 dni	Zalecana dawka przez 10 dni Pacjenci z obniżoną odpornością
> 40 kg	75 mg raz na dobę	75 mg raz na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej, w ciągu pierwszych dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Zalecana dawka stosowana w celu zapobiegania grypie podczas występowania masowych zachorowań w danym środowisku, to 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez okres do 6 tygodni (lub do 12 tygodni u pacjentów z obniżoną odpornością, patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Tamivil, kapsułki o mocy 30 mg, 45 mg i 75 mg są dostępne dla niemowląt oraz dzieci w wieku 1 roku i starszych. Oseltamiwir w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej może być również dostępny, ale nie pod tą nazwą handlową.

Leczenie: W leczeniu niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych zaleca się następujące schematy dawkowania zależne od masy ciała:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 5 dni	Zalecana dawka przez 10 dni* Pacjenci z obniżoną odpornością
10 kg do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę	75 mg dwa razy na dobę

*Zalecana długość leczenia u dzieci (w wieku ≥ 1 roku) z obniżoną odpornością wynosi **10 dni**.

Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Szczególne populacje pacjentów. Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej, w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirusa: Zalecana dawka w profilaktyce po ekspozycji na wirusa:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 10 dni	Zalecana dawka przez 10 dni Pacjenci z obniżoną odpornością
10 kg do 15 kg	30 mg raz na dobę	30 mg raz na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg raz na dobę	45 mg raz na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg raz na dobę	60 mg raz na dobę
> 40 kg	75 mg raz na dobę	75 mg raz na dobę

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Badania profilaktyki podczas epidemii grypy nie były przeprowadzone u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Niemowlęta w wieku 0-12 miesięcy

Leczenie: Zalecana dawka u niemowląt w wieku 0-12 miesięcy wynosi 3 mg/kg mc. dwa razy na

dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie danych farmakokinetycznych i danych dotyczących bezpieczeństwa, które wykazały, że taka dawka u niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zapewnia uzyskanie takiego osoczowego stężenia proleku i czynnych metabolitów, któremu przypisuje się oczekiwaną skuteczność kliniczną przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z profilem ustalonym dla starszych dzieci i dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała*	Zalecana dawka przez 5 dni	Zalecana dawka przez 10 dni** Pacjenci z obniżoną odpornością
3 kg	9 mg dwa razy na dobę	9 mg dwa razy na dobę
4 kg	12 mg dwa razy na dobę	12 mg dwa razy na dobę
5 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg dwa razy na dobę
6 kg	18 mg dwa razy na dobę	18 mg dwa razy na dobę
7 kg	21 mg dwa razy na dobę	21 mg dwa razy na dobę
8 kg	24 mg dwa razy na dobę	24 mg dwa razy na dobę
9 kg	27 mg dwa razy na dobę	27 mg dwa razy na dobę
10 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę

* Tabela nie obejmuje wszystkich możliwych wartości masy ciała dla podanej populacji.

Podczas ustalania dawki dla wszystkich pacjentów w wieku poniżej 1 roku należy przyjąć 3 mg/kg mc. bez względu na masę ciała pacjenta. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej, w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

** Zalecana długość leczenia u niemowląt (w wieku 0-12 miesięcy) z obniżoną odpornością wynosi **10 dni**. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Szczególne populacje pacjentów. Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest dzieci poniżej 36 tygodnia wieku postkonceptyjnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Profilaktyka po ekspozycji na wirusa: Podczas pandemii grypy, zalecaną dawką stosowaną w celu zapobiegania grypie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych z udziałem niemowląt, dzieci w wieku od 1 roku lub starszych i dorosłych, które wykazały, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna w zapobieganiu grypie. U niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku (patrz punkt 5.2; dane dotyczące symulacji ekspozycji):

Wiek	Zalecana dawka przez 10 dni	Zalecana dawka przez 10 dni Pacjenci z obniżoną odpornością
0 - 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę	3 mg/kg mc. raz na dobę

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest dzieci poniżej 36 tygodnia wieku postkonceptyjnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Badania profilaktyki podczas epidemii grypy nie były przeprowadzone u dzieci w wieku 0-12 miesięcy.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka lecznicza
> 60 (mL/min)	75 mg dwa razy na dobę
> 30 do 60 (mL/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) dwa razy na dobę
> 10 do 30 (mL/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz na dobę
≤ 10 (mL/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po każdej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg (zawiesina lub kapsułki) pojedyncza dawka

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (ang. *continuous ambulatory peritoneal dialysis* - CAPD); należy się spodziewać, iż oseltamiwiru karboksylan zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (ang. *automated peritoneal dialysis* - APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne, można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Zapobieganie grypie: U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, zaleca się dostosowanie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka profilaktyczna
> 60 (mL/min)	75 mg raz na dobę
> 30 do 60 (mL/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz na dobę
> 10 do 30 (mL/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) co drugi dzień
≤ 10 (mL/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po co drugiej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz w tygodniu

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (CAPD); należy się spodziewać, iż oseltamiwiru karboksylan zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Nie ma wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 12 lat i młodszych) z zaburzeniem czynności nerek, by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki, jeżeli nie stwierdza się umiarkowanego lub ciężkiego zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie: Zalecana długość leczenia grypy u pacjentów z obniżoną odpornością wynosi 10 dni (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Nie jest wymagane dostosowanie dawki. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej, w ciągu pierwszych dwóch dni po wystąpieniu objawów grypy.

Profilaktyka sezonowa: Długotrwała profilaktyka sezonowa, trwająca do 12 tygodni, była oceniana u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pacjenci, którzy mają trudności w połykaniu kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki oseltamiwiru w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, który może być dostępny, ale nie pod tą nazwą handlową.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oseltamiwir jest skuteczny tylko w przypadku choroby spowodowanej przez wirusy grypy. Nie ma dowodów na skuteczność oseltamiwiru w przypadku choroby spowodowanej przez inne czynniki niż wirusy grypy (patrz punkt 5.1).

Oseltamiwir nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Podawanie oseltamiwiru nie może wpływać na decyzję o stosowaniu u danej osoby corocznego szczepienia przeciw grypie. Ochrona przed grypą trwa jedynie tak długo, jak długo podaje się oseltamiwir. Oseltamiwir powinno się stosować do leczenia i zapobiegania grypie tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne wskazują, że wirus krąży w danym środowisku.

Wykazano, że wrażliwość krążących szczepów wirusa grypy na oseltamiwir charakteryzuje się znaczną zmiennością (patrz punkt 5.1). Z tego powodu, lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu oseltamiwiru, powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na oseltamiwir.

Ciężkie choroby współistniejące

Nie są dostępne informacje o bezpieczeństwie i skuteczności oseltamiwiru u osób z chorobami na tyle ciężkimi lub niestabilnymi, że są uważane za wskazanie do hospitalizacji.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce grypy u pacjentów z obniżoną odpornością, nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

Choroby serca i (lub) układu oddechowego

Nie ustalono skuteczności oseltamiwiru w leczeniu osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego. W tych populacjach nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań między leczeniem oseltamiwirem i podawaniem placebo (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenie zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 36 tygodni wieku postkonceptyjnego).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek występujących u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych, zalecane jest dostosowanie zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Nie ma wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 1 roku lub starszych) z zaburzeniami czynności nerek, by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas podawania oseltamiwiru pacjentom z grypą, zwłaszcza dzieciom i młodzieży, obserwowano występowanie zdarzeń neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u chorych na grypę, którzy nie przyjmują oseltamiwiru. Należy ściśle obserwować pacjentów, czy nie występują u nich zmiany zachowania oraz rozważyć zagrożenia i korzyści z dalszego leczenia, indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Właściwości farmakokinetyczne oseltamiwiru, takie jak niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od systemów CYP450 i glukuronidazy (patrz punkt 5.2) sugerują, że wystąpienie znaczących klinicznie interakcji lekowych za pośrednictwem tych mechanizmów jest mało prawdopodobne.

Probenecyd

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, przyjmujących jednocześnie probenecyd, nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielania w cewkach nerkowych, prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ekspozycji na aktywny metabolit oseltamiwiru.

Amoksycylina

Oseltamiwir nie wykazuje interakcji kinetycznych z amoksycyliną, która jest wydalana tą samą drogą, co sugeruje, że interakcje oseltamiwiru zachodzące tą drogą są słabe.

Wydalanie przez nerki

Wystąpienie znaczących klinicznie interakcji, spowodowanych konkurencją o wydzielanie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe wydzielanie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir pacjentom przyjmującym jednocześnie wydalane tą samą drogą substancje o wąskim marginesie terapeutycznym (np. chlorpropamid, metotreksat, fenylobutazon).

Dodatkowe informacje

Nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych oseltamiwiru ani jego głównych metabolitów podczas jednoczesnego podawania z paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenkami magnezu i glinu, węglanem wapnia), rymantadyną lub warfaryną (u pacjentów reagujących stabilnie na leczenie warfaryną i niechorujących na gripę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Grypa wiąże się z niekorzystnym wpływem na ciążę i płód oraz ryzykiem powstania ciężkich wad wrodzonych, w tym wrodzonych wad serca. Duża liczba danych dotyczących ekspozycji kobiet w ciąży na oseltamiwir, uzyskanych ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu i z badań obserwacyjnych (ponad 1000 przypadków narażenia na lek w pierwszym trymestrze), wskazują na brak toksyczności oseltamiwiru powodującej wady wrodzone płodu lub noworodka.

Jednak w jednym badaniu obserwacyjnym, mimo braku zwiększenia całkowitego ryzyka wad wrodzonych, wyniki dotyczące występowania poważnych wrodzonych wad serca, diagnozowanych w ciągu 12 miesięcy po urodzeniu, nie były jednoznaczne. W tym badaniu, częstość występowania poważnych wrodzonych wad serca po narażeniu na oseltamiwir w pierwszym trymestrze ciąży wyniosła 1,76% (7 niemowląt na 397 ciąż) w porównaniu z 1,01% w ciążach z populacji ogólnej bez narażenia na lek (iloraz szans 1,75, 95% przedział ufności 0,51 do 5,98). Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest jasne, gdyż badanie miało ograniczoną moc. Co więcej, badanie to było zbyt małe, aby wiarygodnie ocenić poszczególne rodzaje poważnych wad wrodzonych; ponadto, populacje kobiet narażonych na działanie oseltamiwiru i kobiet nienarażonych nie mogły być w pełni porównane, w szczególności, jeśli chodzi o potwierdzenie, czy zachorowały czy nie zachorowały na gripę.

Badania na zwierzętach nie wskazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie oseltamiwiru może być rozważane w czasie ciąży, jeśli jest niezbędne i po rozważeniu dostępnych informacji o bezpieczeństwie i korzyściach (dane dotyczące korzyści ze stosowania dla

kobiet w ciąży, patrz punkt 5.1 „Leczenie grypy u kobiet w ciąży”) oraz patogenności krążącego szczepu wirusa grypy.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczura, oseltamiwir oraz aktywny metabolit są wydzielane w mleku. Dane dotyczące dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące oseltamiwir oraz wydzielania oseltamiwiru do mleka ludzkiego są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku ludzkim, jednak ich stężenia były na tyle małe, że dawka u niemowlęcia karmionego piersią byłaby subterapeutyczna. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, patogenność krążącego wirusa grypy oraz chorobę zasadniczą kobiety karmiącej piersią, można rozważyć podawanie oseltamiwiru, jeśli istnieją istotne potencjalne korzyści dla matki karmiącej piersią.

Płodność

Dane przedkliniczne nie dowodzą, aby oseltamiwir wywierał wpływ na płodność kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oseltamiwir nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa oseltamiwiru oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych lub młodzieży i 1473 dzieci leczonych oseltamiwirem lub placebo na grypę, oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 253 dzieci otrzymujących oseltamiwir, placebo, lub nieleczonych w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo, 245 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 7 pacjentów z grupy młodzieży i 39 dzieci) otrzymywało oseltamiwir w leczeniu grypy i 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, spośród których 10 otrzymywało oseltamiwir a 8 placebo) otrzymywało oseltamiwir lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych lub młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku (ang. *Adverse Reactions* - ARs) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych działań niepożądanych była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe działania niepożądane działania nie spowodowały przerwania terapii oseltamiwirem.

Do rzadkich, ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwiru do obrotu należą: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (anafilaktoidalne), zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczkę), obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa- Johnsona i toksyczna martwica naskórka, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia neuropsychiatryczne. (Zdarzenia neuropsychiatryczne, patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach (zależnych od częstości ich występowania): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). Działania niepożądane są kwalifikowane do odpowiedniej kategorii w tabelach odpowiednio do łącznej analizy danych z badań klinicznych.

Leczenie i zapobieganie grypie u dorosłych i młodzieży:

Tabela 1 przedstawia najczęściej występujące działania niepożądane obserwowane w badaniach

dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych lub młodzieży, którym podawano zalecaną dawkę (75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni w ramach leczenia oraz 75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni w ramach profilaktyki).

Profil bezpieczeństwa zgłaszany u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę oseltamiwiru w ramach profilaktyki (75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni) był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia, pomimo dłuższego czasu przyjmowania dawki w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania oseltamiwiru w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży, lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne (anafilaktoidalne)
Zaburzenia psychiczne				pobudzenie, niecodzienne zachowanie, niepokój, splątanie, urojenia, majaczenie, omamy, koszmary senne, samookaleczanie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenność	zmiany poziomu świadomości, drgawki	
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność		krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoczne zapalenie jelita grubego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			egzema (wyprysk), zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, gorączka, ból kończyn		

Leczenie i zapobieganie grypie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru, podawanego w ramach leczenia grypy, wzięło udział w sumie 1473 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez chorób współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat z astmą); z tego 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. Grupa 158 dzieci przyjmowała zalecaną dawkę oseltamiwiru raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99), 6-tygodniowym badaniu dotyczącym profilaktyki sezonowej u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym badaniu dotyczącym profilaktyki sezonowej u dzieci z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania oseltamiwiru w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci [dawkowanie oparte na wieku lub masie ciała (od 30 mg do 75 mg raz na dobę)]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie ucha środkowego		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka		zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)		
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha	zaburzenia błony bębenkowej	
Zaburzenia układu oddechowego,	kaszel, przekrwienie	wodnista wydzielina z nosa		

klatki piersiowej i śródpiersia	błony śluzowej (nieżyt) nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry)	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, które mogą obejmować: omamy, majaczenia i niecodzienne zachowanie, a w niektórych przypadkach mogą być zakończone zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w przebiegu zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez jawnego ciężkiego stanu chorobowego.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu, u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali oseltamiwir, obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (obejmujące objawy, takie jak: zmiany poziomu świadomości, splątanie, niecodzienne zachowanie, złudzenia, omamy, pobudzenie, niepokój, koszmary senne), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Zdarzenia te występowały oraz ustępowały nagle i szybko, a obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział oseltamiwiru w tych zdarzeniach jest nieznan. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobą grypopodobną. Do tych przypadków należy piorunujące zapalenie wątroby ze skutkiem śmiertelnym lub niewydolność wątroby.

Inne szczególne populacje

Dzieci (niemowlęta w wieku poniżej 1 roku)

W dwóch badaniach mających na celu opisanie farmakokinetyki, farmakodynamiki i profilu bezpieczeństwa terapii z użyciem oseltamiwiru u 135 dzieci w wieku poniżej 1 roku zarażonych grypą profil bezpieczeństwa był zbliżony w poszczególnych kohortach wiekowych, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: wymioty, biegunka i pieluszkowe zapalenie skóry (patrz punkt 5.2). Nie ma dostatecznych danych dla niemowląt w wieku postkonceptyjnym poniżej 36. tygodnia.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru w leczeniu grypy u w wieku poniżej 1 roku, pochodzące z prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych (obejmujących łącznie ponad 2400 niemowląt z tej grupy wiekowej), epidemiologicznej bazy danych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u dzieci w wieku 1 roku i starszych.

Osoby starsze i pacjenci z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych lub młodzieży bez chorób współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań z powodu grypy, np. osoby starsze i pacjenci z przewlekłą chorobą serca lub układu oddechowego). Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy ryzyka był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego u dorosłych lub młodzieży bez chorób współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością oceniano w dwóch badaniach z użyciem dawki standardowej lub wysokiej dawki (dawka podwojono lub potrojono) oseltamiwiru (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa oseltamiwiru obserwowany w tych badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym we wcześniejszych badaniach klinicznych, w których oseltamiwir podawano w leczeniu grypy pacjentom bez obniżonej odporności we wszystkich grupach wiekowych (pod innymi względami zdrowym pacjentom lub pacjentom „z grupy ryzyka” [tj. pacjentom ze współwystępowaniem chorób układu oddechowego i (lub) serca]). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w grupie dzieci z obniżoną odpornością były wymioty (28%).

W 12-tygodniowym badaniu profilaktyki z udziałem 475 pacjentów z obniżoną odpornością, w tym 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat i starszych, profil bezpieczeństwa u 238 pacjentów, którzy przyjmowali oseltamiwir był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki oseltamiwiru.

Dzieci z istniejącą astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez chorób współistniejących

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Raporty dotyczące przedawkowania oseltamiwiru zgłaszano z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu. W większości przypadków przedawkowania nie raportowano zdarzeń niepożądanych.

Działania niepożądane zgłaszane w następstwie przedawkowania były podobne pod względem rodzaju i częstotliwości występowania do tych obserwowanych po zastosowaniu oseltamiwiru w dawkach terapeutycznych, opisanych w punkcie 4.8 Działania niepożądane.

Nie jest znana swoiste antidotum.

Dzieci i młodzież

Przedawkowanie zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania oseltamiwiru w postaci zawiesiny doustnej oraz podczas podawania oseltamiwiru dzieciom.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory neuraminidazy, kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prolekiem aktywnego metabolitu (oseltamiwiru karboksylan). Ten aktywny metabolit jest selektywnym inhibitorem enzymów neuraminidazowych wirusa grypy, które są

glikoproteinami występującymi na powierzchni wirionu. Aktywność neuraminidazy wirusowej ma istotny wpływ zarówno na проникnięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

Oseltamiwru karboksylan *in vitro* hamuje neuraminidazy wirusa grypy typu A i B. Oseltamiwru fosforan hamuje zakażenie wirusem grypy i replikację *in vitro*. W badaniach *in vivo*, na modelach zwierzęcych, przy ekspozycji na lek antywirusowy podobnej do tej, jaką osiąga się u człowieka podając 75 mg dwa razy na dobę, oseltamiwir podawany doustnie hamuje replikację i patogenność wirusa grypy A i B.

Aktywność przeciwwirusowa oseltamiwru wobec grypy A i B została poparta wynikami badań dotyczących narażenia na zakażenie zdrowych ochotników.

Wartość IC₅₀ enzymu neuraminidazy dla oseltamiwru w klinicznie izolowanej grypie A wynosiła od 0,1 nM do 1,3 nM, zaś dla grypy B wynosiła 2,6 nM. W opublikowanych badaniach opisywano wyższe wartości IC₅₀ dla grypy B, aż do średniej wartości 8,5 nM.

Badania kliniczne

Leczenie zakażenia grypą

Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A.

Oseltamiwir jest skuteczny tylko wobec choroby spowodowanej wirusem grypy. Z tego powodu, przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji, która obejmowała zarówno osoby zakażone wirusem grypy, jak i niezakażone (ang. *Intention-To-Treat* - ITT), pierwotna skuteczność była zmniejszona proporcjonalnie do liczby osób niezakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji zakażenie grypą potwierdzono u 67% (od 46% do 74%) pacjentów biorących udział w badaniu. Wśród osób w starszym wieku, 64% było zakażonych wirusem grypy, zaś wśród pacjentów z chorobami serca i (lub) układu oddechowego wirusem grypy zakażonych było 62%. We wszystkich badaniach III fazy, pacjentów rekrutowano do badania jedynie w okresie, gdy wirus grypy krążył w lokalnym środowisku.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i więcej: Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze lub poty, złe samopoczucie, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni, stwierdzono skrócenie mediany czasu trwania choroby o około jeden dzień, z 5,2 dnia (95% przedział ufności 4,9 - 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia w grupie poddanej leczeniu (95% przedział ufności 4,0 - 4,4 dnia; $p \leq 0,0001$).

Odsetek chorych, u których wystąpiły specyficzne powikłania ze strony dolnych dróg oddechowych (przede wszystkim zapalenie oskrzeli) leczone antybiotykami, zmniejszył się z 12,7% (135/1063) w grupie placebo do 8,6% (116/1350) w grupie leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0012$).

Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka: U osób w starszym wieku (≥ 65 lat) i u osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego, otrzymujących 75 mg oseltamiwru dwa razy na dobę przez 5 dni, mediana czasu trwania choroby nie zmniejszyła się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U osób w starszym wieku, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenie oskrzeli) leczonych antybiotykami z 19% (52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

U pacjentów zakażonych wirusem grypy z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego, łączna częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami wynosiła 17% (22/133) w grupie placebo i 14% (16/118) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,5976$).

Leczenie grypy u kobiet w ciąży: Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją natomiast dane pochodzące z badań po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu i retrospektywnych badań obserwacyjnych, które wskazują na korzyści wynikające z niższej zachorowalności i śmiertelności w opisanym schemacie dawkowania, w tej populacji. Wyniki z analiz farmakokinetycznych wskazują obniżoną ekspozycję na aktywny metabolit, nie zaleca się jednak dostosowania dawki w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.2. Właściwości farmakokinetyczne, Szczególne populacje pacjentów).

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach u dzieci bez innych chorób (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od 1 roku życia do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) i kaszel lub katar, 67% pacjentów zakażonych wirusem grypy było zarażonych wirusem grypy A, zaś 33% wirusem grypy B. Leczenie oseltamiwirem, rozpoczęte w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, znacząco zmniejszało czas do ustąpienia choroby (definiowanego jako jednoczesny powrót do normalnego stanu zdrowia i aktywności oraz ustąpienie gorączki, kaszlu i kataru) o 1,5 dnia (95% przedział ufności 0,6 - 2,2 dnia; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Oseltamiwir zmniejszał częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego z 26,5% (53/200) w grupie placebo do 16% (29/183) u dzieci leczonych oseltamiwirem ($p = 0,013$).

Drugie badanie objęło 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat, spośród których 53,6% było zakażonych wirusem grypy. W grupie leczonej oseltamiwirem, mediana czasu trwania choroby nie zmniejszyła się znacząco. W tej populacji do dnia 6 (ostatni dzień leczenia) wartość FEV1 wzrosła o 10,8% w grupie leczonej oseltamiwirem w porównaniu do 4,7% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0148$).

Europejska Agencja Leków (EMA) odroczyła obowiązek dołączania wyników badań oseltamiwiru dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, Stosowanie u dzieci i młodzieży.

Wskazanie w leczeniu niemowląt poniżej 1 roku życia opiera się na ekstrapolacji wyników skuteczności u dzieci starszych, a zalecane dawkowanie opiera się na modelowaniu danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Leczenie zakażenia wirusem grypy B: Łącznie 15% populacji zakażonej wirusem grypy miało wirusa grypy B, odsetek ten w poszczególnych badaniach wynosił od 1 do 33%. W pojedynczych badaniach, mediana czasu trwania choroby u pacjentów zakażonych wirusem grypy B nie różniła się znacząco między grupami leczonymi. W celu dokonania analizy, zebrano dane 504 osób zakażonych wirusem grypy B, uczestniczących we wszystkich badaniach. Oseltamiwir skracał czas do złagodzenia objawów o 0,7 dnia (95% przedział ufności 0,1 – 1,6 dnia; $p = 0,022$) i czas trwania gorączki ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), kaszlu i kataru o jeden dzień (95 % przedział ufności 0,4 – 1,7 dnia; $p < 0,001$), w porównaniu z placebo.

Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Do randomizowanego badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny bezpieczeństwa i scharakteryzowania wpływu oseltamiwiru na rozwój opornego wirusa grypy (analiza główna) u pacjentów o obniżonej odporności zakażonych wirusem grypy, włączono 151 dorosłych pacjentów, 7 pacjentów z grupy młodzieży oraz 9 dzieci, u których możliwe było dokonanie oceny skuteczności oseltamiwiru (analiza drugorzędowa, brak mocy statystycznej). Do badania włączono pacjentów po przeszczepieniu narządów miękkich [SOT], pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT], pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek CD4+ < 500 komórek/mm³, pacjentów otrzymujących ogólnoustrojową terapię immunosupresyjną oraz pacjentów z hematologicznym nowotworem złośliwym. Pacjentów losowo przydzielono do leczenia, w ciągu

96 godzin od wystąpienia objawów, przez okres 10 dni. Schematy leczenia obejmowały: standardową dawkę (75 mg lub w przypadku dzieci dostosowaną do masy ciała) dwa razy na dobę (73 dorosłych pacjentów, 4 pacjentów z grupy młodzieży oraz 4 dzieci) lub podwojoną dawkę (150 mg lub w przypadku dzieci dostosowaną do masy ciała) dwa razy na dobę (78 dorosłych pacjentów, 3 pacjentów z grupy młodzieży oraz 5 dzieci) oseltamiwiru.

Mediana czasu do ustąpienia objawów (ang. *time to resolution of symptoms* -TTRS) u dorosłych i młodzieży była podobna pomiędzy grupą dawki standardowej (103,4 godziny [95% CI 75,4-122,7]) a grupą dawki podwojonej (107,2 godziny [95% CI 63,9-140,0]). TTRS w grupie dzieci był zmienny, a interpretacja wyników jest ograniczona małą liczebnością próby. Odsetek dorosłych pacjentów z zakażeniami wtórnymi w grupie dawki standardowej i w grupie dawki podwojonej był porównywalny (8,2% vs. z 5,1%). W przypadku dzieci i młodzieży tylko u jednego pacjenta (z grupy młodzieży) przyjmującego standardową dawkę wystąpiło zakażenie wtórne (bakteryjne zapalenie zatok).

Badanie farmakokinetyki i farmakodynamiki zostało przeprowadzone u dzieci z ciężkim obniżeniem odporności (w wieku ≤ 12 lat, $n=30$), otrzymujących dawkę standardową (75 mg lub dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę) w porównaniu z potrojoną dawką (225 mg lub dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę) oseltamiwiru przez adaptacyjny okres dawkowania od 5 do 20 dni w zależności od czasu trwania fazy rozsiewania wirusa (średni czas leczenia: 9 dni). U żadnego z pacjentów przyjmujących dawkę standardową i u 2 pacjentów w grupie przyjmującej dawkę potrojoną wystąpiło wtórne zakażenie bakteryjne (zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok).

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności we wszystkich tych badaniach była częstość występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy. Wirulencja podczas epidemii grypy nie jest możliwa do przewidzenia i różni się w zależności od regionu i z sezonu na sezon, dlatego liczba osób wymagających leczenia (ang. *number needed to treat* - NNT), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na grypę, jest zmienna.

Profilaktyka po ekspozycji: Badanie osób (12,6 % spośród nich było zaszczepione przeciw grypie), które kontaktowały się z pacjentem wskaźnikowym (ang. *index case*) chorym na grypę, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczynało się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u pacjenta wskaźnikowego chorego na grypę i trwało przez siedem dni. Grypę potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych. Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na grypę u osób, które kontaktowały się z chorymi ze stwierdzoną grypą z 24/200 (12 %) w grupie placebo do 2/205 (1 %) w grupie leczonej oseltamiwirem (redukcja o 92 % [95 % przedział ufności 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). U osób kontaktujących się z chorymi ze stwierdzoną grypą, liczba osób wymagających leczenia (wskaźnik NNT) wynosiła 10 (95 % przedział ufności 9 – 12), natomiast w całej populacji (ITT) wzrastał do 16 (95 % przedział ufności 15 – 19) niezależnie od tego, czy u chorego wskaźnikowego potwierdzono zakażenie wirusem grypy.

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku życia do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu, była częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, przypadków grypy z objawami klinicznymi u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W całej populacji stwierdzono zmniejszenie częstości występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników z 20% (27/136) w grupie nieotrzymującej profilaktyki, do 7% (10/135) w grupie, która otrzymywała leczenie profilaktyczne (redukcja o 62,7%, [95% przedział ufności 26,0 – 81,2, $p = 0,0042$]). U domowników osób będących wskaźnikowymi przypadkami grypy, wystąpiło zmniejszenie częstości występowania grypy z 26% (23/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego, do 11% (9/84) w grupie, która taką profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5%, [95% przedział ufności 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]).

Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku życia do 12 lat, wykazała znaczące zmniejszenie występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy z 19% (21/111) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 7% (7/104) w grupie stosującej profilaktykę (redukcja o 64,4%, [95% przedział ufności 15,8 - 85,0, $p = 0,0188$]). Wśród dzieci, które nie wydzielały wirusa na początku badania, częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy zmniejszyła się z 21% (15/70) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 4% (2/47) w grupie, która stosowała leczenie profilaktyczne (redukcja o 80,1%, [95% przedział ufności 22,0 - 94,9, $p = 0,0206$]). Wskaźnik NNT dla populacji pediatrycznej wyniósł 9 (95% przedział ufności 7 - 24) i 8 (95% przedział ufności 6, górna granica nie była mierzalna) odpowiednio w całej populacji (ITT) i w przypadku kontaktów dzieci z przypadkami wskaźnikowymi grypy (ITTII).

Profilaktyka grypy po ekspozycji u niemowląt poniżej 1 roku życia podczas pandemii:

Profilaktyka podczas pandemii grypy u dzieci w wieku 0-12 miesięcy nie była przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych. W celu zapoznania się ze szczegółami dotyczącymi symulacji ekspozycji patrz punkt 5.2.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: W sumarycznej analizie dwóch innych badań, przeprowadzonych na nieszczepionych dorosłych bez chorób współistniejących, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu zachorowań na grypę w danym środowisku, znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzanych zachorowań na grypę z 25/519 (4,8%) w grupie otrzymującej placebo do 6/520 (1,2%) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 76%; [95% przedział ufności 1,6 - 5,7; $p = 0,0006$]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 28 (95% przedział ufności 24 - 50).

W badaniu przeprowadzonym na grupie osób w starszym wieku, przebywających w domach opieki, w którym 80% uczestników otrzymało szczepienie przeciw grypie w sezonie, w którym prowadzono badanie, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzonych zachorowań na grypę z 12/272 (4,4%) w grupie przyjmującej placebo do 1/276 (0,4%) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 92% [95% przedział ufności 1,5 - 6,6; $p = 0,0015$]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 25 (95% przedział ufności 23 - 62).

Profilaktyka grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością, (388 pacjentów po przeszczepieniu narządów miękkich [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego [43 otrzymywało placebo, 44 oseltamiwir], nie prowadzono badania u pacjentów z innymi przypadkami obniżonej odporności), wśród których było 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Pierwszorzędnym punktem końcowym w tym badaniu była częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi, ustalonych na podstawie hodowli wirusa i (lub) czterokrotnego wzrostu poziomu przeciwciał HAI. Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi wynosiła 2,9% (7/238) w grupie otrzymującej placebo i 2,1% (5/237) w grupie otrzymującej oseltamiwir (95% przedział ufności - 2,3% - 4,1%; $p = 0,772$).

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny redukcji ryzyka powikłań.

Oporność na oseltamiwir

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych badane było ryzyko pojawienia się szczepów wirusa grypy o zmniejszonej podatności lub otwartej oporności na oseltamiwir. Rozwój wirusów opornych na oseltamiwir w czasie leczenia częściej obserwowano u dzieci niż u dorosłych, w zakresie od mniej niż 1% u dorosłych do 18% u dzieci w wieku poniżej 1 roku. U dzieci, u których stwierdzono obecność wirusa opornego na oseltamiwir, na ogół wydalenie wirusa trwało dłużej niż u pacjentów z wrażliwym wirusem. Mimo tego, oporność na oseltamiwir, pojawiająca się w trakcie leczenia, nie wpływała na odpowiedź na leczenie oraz nie powodowała wydłużenia okresu występowania objawów grypy.

Ogólnie większą częstość występowania oporności na oseltamiwir obserwowano u dorosłych i młodzieży z obniżoną odpornością leczonych standardową lub podwójną dawką oseltamiwiru przez 10 dni [14,5% (10/69) w grupie dawki standardowej i 2,7% (2/74) w grupie dawki podwójnej] w porównaniu z danymi z badań z udziałem zdrowych pod innymi względami pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych oseltamiwirem. Większość dorosłych pacjentów, u których rozwinęła się oporność, byli to biorecy przeszczepów (8/10 pacjentów w grupie dawki standardowej i 2/2 pacjentów w grupie dawki podwójnej). Większość pacjentów z wirusem opornym na oseltamiwir było zakażonych grypą typu A i występował u nich wydłużony okres rozsiewania wirusa.

Częstość występowania oporności na oseltamiwir u dzieci z obniżoną odpornością (w wieku ≤ 12 lat) leczonych oseltamiwirem zaobserwowano w dwóch badaniach i oceniono na 20,7% (6/29). Spośród sześciorga dzieci z obniżoną odpornością, u których zaobserwowano w trakcie leczenia oporność na oseltamiwir, 3 otrzymywało standardową dawkę, a 3 pacjentów wysoką dawkę (podwójna lub potrojona dawka). Większość miała ostrą białaczkę limfatyczną i była w wieku ≤ 5 lat.

Częstość występowania oporności na oseltamiwir w badaniach klinicznych

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym*	W badaniu genotypowym i fenotypowym*
Dorośli i młodzież	0,88% (21/2,382)	1,13% (27/2,396)
Dzieci (1-12 lat)	4,11% (71/1,726)	4,52% (78/1,727)
Niemowlęta (w wieku <1 roku)	18,31% (1,3/71)	18,31% (13/71)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Profilaktyka grypy

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na produkt leczniczy w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych związanych ze stosowaniem oseltamiwiru w profilaktyce poekspozycyjnej (7 dni), w profilaktyce poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (10 dni) i sezonowej profilaktyce grypy (42 dni) u pacjentów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono oporności podczas 12 tygodni badania dotyczącego profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością.

Dane z badań klinicznych i obserwacji: W szczepach wirusów grypy typu A i B, izolowanych od pacjentów nieeksponowanych na oseltamiwir, wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością podczas leczenia oseltamiwirem. U pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u małych dzieci istnieje wyższe ryzyko wystąpienia szczepów wirusa opornych na oseltamiwir podczas leczenia.

Wyizolowane u pacjentów leczonych oseltamiwirem oraz w warunkach laboratoryjnych szczepy wirusa oporne na oseltamiwir zawierały mutacje w N1 i N2 neuraminidazach. Mutacje wykazywały tendencję do bycia specyficznymi dla podtypu wirusa. Od 2007 roku naturalnie występująca oporność związana z mutacją H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa była stwierdzana sporadycznie. Wrażliwość na oseltamiwir i występowanie tego typu szczepów wirusa wydają się różnić pod względem sezonowym i geograficznym. W 2008 roku H275Y wykryto u $> 99\%$ krążących izolatów H1N1 grypy w Europie. W 2009 roku wirus grypy H1N1 („świńskiej grypy”) był prawie wyłącznie wrażliwy na oseltamiwir, tylko ze sporadycznymi raportami dotyczącymi wystąpienia oporności w związku ze stosowaniem zarówno leczniczym, jak i profilaktycznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Wchłanianie

Oseltamiwir łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po doustnym podaniu fosforanu oseltamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (oseltamiwiru karboksylan). Co najmniej 75% dawki doustnej dociera do

krążenia ogólnego w postaci aktywnego metabolitu. Ekspozycja na prolek wynosi poniżej 5% w stosunku do aktywnego metabolitu. Stężenie w osoczu zarówno proleku, jak i aktywnego metabolitu jest proporcjonalne do dawki i nie zmienia się pod wpływem podawania leku jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym, średnia objętość dystrybucji oseltamiwiru karboksylan u ludzi wynosi około 23 litry, co odpowiada objętości płynów pozakomórkowych organizmu. Ponieważ neuraminidaza wykazuje aktywność pozakomórkową, oseltamiwiru karboksylan dociera do wszystkich miejsc, gdzie rozprzestrzenia się wirus grypy.

Wiązanie oseltamiwiru karboksylanu z białkami ludzkiego osocza jest znikome (około 3%).

Metabolizm

Oseltamiwir jest wydajnie przekształcany do oseltamiwiru karboksylanu przez esterazy znajdujące się przede wszystkim w wątrobie. W badaniach *in vitro* wykazano, że ani oseltamiwir, ani jego aktywny metabolit, nie są substratami ani inhibitorami głównych izoform cytochromu P450. W badaniach *in vivo* nie znaleziono żadnych koniugatów fazy 2 żadnego z tych dwóch związków.

Eliminacja

Wchłonięty oseltamiwir jest eliminowany przede wszystkim (> 90%) poprzez przekształcenie do oseltamiwiru karboksylanu. Związek ten nie podlega dalszemu metabolizmowi i jest wydalany z moczem. Maksymalne stężenie oseltamiwiru karboksylanu w surowicy obniża się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym u większości badanych od 6 do 10 godzin. Aktywny metabolit jest eliminowany w całości poprzez wydzielanie nerkowe. Klirens nerkowy oseltamiwiru karboksylanu (18,8 L/h) przekracza wskaźnik przesączania kłębuszkowego (7,5 L/h), co wskazuje, że poza filtracją kłębkową zachodzi również wydzielanie kanalikowe. Poniżej 20% znakowanej izotopowo dawki doustnej jest wydalone z kałem.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Farmakokinetykę, farmakodynamikę i profil bezpieczeństwa oseltamiwiru oceniono w dwóch niekontrolowanych badaniach otwartych obejmujących zarażone grypą dzieci w wieku poniżej 1 roku życia (n=135). Prędkość klirensu czynnego metabolitu, skorygowana według masy ciała, zmniejsza się wraz z wiekiem wśród dzieci poniżej 1 roku życia. Ekspozycja na metabolit wykazuje również większą zmienność u najmłodszych niemowląt. Dostępne dane wskazują, że po podaniu dawki 3 mg/kg niemowlętom w wieku 0-12 miesięcy uzyskuje się ekspozycję na prolek i metabolit, która zapewnia oczekiwaną skuteczność, przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z tym, który obserwuje się u starszych dzieci i osób dorosłych przyjmujących zatwierdzoną dawkę (patrz punkt 4.1 i 4.2). Zgłaszane działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla starszych dzieci.

Nie ma dostępnych danych dotyczących poekspozycyjnej profilaktyki grypy u niemowląt w wieku poniżej 1 roku. Nie prowadzono badań nad profilaktyką u dzieci w wieku poniżej 12 lat podczas epidemii grypy w danym środowisku.

Profilaktyka po ekspozycji na wirusa grypy u dzieci w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii:

Symulacja dawkowania 3 mg/kg raz na dobę u niemowląt w wieku < 1 roku wykazuje ekspozycję w takim samym zakresie jak w przypadku podawania dorosłym dawki 75 mg raz na dobę, lub większym. Ekspozycja ta nie przewyższa ekspozycji terapeutycznej dla niemowląt w wieku < 1 roku (3 mg/kg mc. dwa razy na dobę) i przewiduje się, że będzie skutkowała porównywalnym profilem bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących profilaktyki u niemowląt w wieku < 1 roku.

Niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze: Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych po podaniu dawki pojedynczej u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku życia do 16 lat. Farmakokinetyka po podaniu dawek wielokrotnych była badana u małej liczby dzieci

biorących udział w badaniu skuteczności. Młodsze dzieci usuwały zarówno prolek, jak i jego aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg mc. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na oseltamiwru karboksylan porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, do farmakokinetyki u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym była u osób w starszym wieku (65 do 78 lat) o 25 do 35% wyższa w porównaniu z dorosłymi w wieku poniżej 65 lat, otrzymującymi porównywalne dawki oseltamiwru. Okresy półtrwania, obserwowane u osób w starszym wieku, były podobne jak u młodych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na produkt leczniczy i tolerancji można stwierdzić, że u osób w starszym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 mL/min) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Podawanie 100 mg oseltamiwru fosforanu dwa razy na dobę przez 5 dni pacjentom z niewydolnością nerek różnego stopnia wykazało, że ekspozycja na oseltamiwru karboksylan jest odwrotnie proporcjonalna do zaburzenia czynności nerek. Dawkowanie, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Z badań *in vitro* wynika, że nie należy się spodziewać, by ekspozycja na oseltamiwir była znacząco zwiększona lub ekspozycja na jego aktywny metabolit znacząco zmniejszona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Kobiety w ciąży

Zbiórca analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że schemat dawkowania oseltamiwru, opisany w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania, prowadzi do niższej (średnio o 30% dla wszystkich trymestrów) ekspozycji na aktywny metabolit u kobiet ciężarnych w porównaniu z kobietami nie będącymi w ciąży. Niższa przewidywalna ekspozycja pozostaje jednak na poziomie wyższym niż minimalne stężenie hamujące (wartości IC₉₅, IC – Inhibitory Concentration) i działa terapeutycznie na różne szczepy wirusa grypy. Istnieją ponadto dowody z badań obserwacyjnych wskazujące na korzyści, jakie ta populacja może odnieść ze stosowania produktu w podanym schemacie dawkowania. Nie zaleca się zatem korekty dawek w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że leczenie oseltamiwrem dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat) z obniżoną odpornością (zgodnie z opisem podanym w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania) powoduje zwiększoną przewidywaną ekspozycję (od około 5% do 50%) na aktywny metabolit w porównaniu z pacjentami bez obniżonej odporności, u których występuje porównywalny klirens kreatyniny. Z uwagi na szeroki margines bezpieczeństwa aktywnego metabolitu, dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów ze względu na obniżoną odporność. Jednak, w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością i zaburzeniami czynności nerek, dawki należy dostosować zgodnie z opisem podanym w punkcie 4.2

Dawkowanie i sposób podawania. Analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z dwóch badań z udziałem pacjentów z obniżoną odpornością wykazały, że w przypadku ekspozycji wyższych niż uzyskane po podaniu dawki standardowej nie wystąpiła istotna dodatkowa korzyść.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne zebrane na podstawie konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa, toksycznością powtarzanych dawek i genotoksycznością, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Wyniki konwencjonalnych badań na gryzoniach dotyczących karcynogenności wykazały zależną od dawki tendencję do zwiększenia częstości występowania niektórych

nowotworów, typowych dla szczepu gryzoni użytego do badań. Rozważając zakresy ekspozycji stosowane w badaniach na gryzoniach i uwzględniając oczekiwaną ekspozycję u ludzi, wyniki te nie zmieniają współczynnika korzyści do ryzyka stosowania oseltamiwiru we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc. na dobę i do 500 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc. na dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc. na dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją niedziałającą (500 mg/kg mc. na dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20 % ekspozycji matki.

U karmiących szczurów, oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Ograniczone dane u ludzi wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wyniosłoby odpowiednio około 0,01 mg na dobę i 0,3 mg na dobę.

W „maksymalizującym” teście na świnkach morskich wykazano zdolność oseltamiwiru do podrażnienia skóry. U około 50% zwierząt poddanych działaniu nieprzetworzonej substancji aktywnej wystąpił rumień. Stwierdzono odwracalne podrażnienie oczu u królika.

Podczas gdy bardzo duże, pojedyncze, doustne dawki oseltamiwiru fosforanu, aż do największej dawki badanej (1310 mg/kg mc.), nie powodowały reakcji niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Reakcje te obserwowano w przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano reakcji niepożądanych, również w przypadku leczenia przewlekłego (500 mg/kg mc. na dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tamivil, 30 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana, kukurydziana

Powidon (K-29/32)

Kroskarmeloza sodowa

Talk

Sodu stearylofumarany

Oślonka kapsułki

Ciemnożółty korpus:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Ciemnożółte wieczko:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Tamivil, 45 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana, kukurydziana

Powidon (K-29/32)
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Sodu stearylofumarany

Oślonka kapsułki

Biały, nieprzezroczysty korpus:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Białe, nieprzezroczyste wieczko:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tamivil, 75 mg, kapsułki, twarde

Zawartość kapsułki

Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon (K-29/32)
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Sodu stearylofumarany

Oślonka kapsułki

Biały, nieprzezroczysty korpus:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Ciemnożółte wieczko:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/PVC/Aluminium.
Blister zawiera 10 kapsułek twardych.

Wielkość opakowania: 1 blister w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

30 mg: Pozwolenie nr
45 mg: Pozwolenie nr
75 mg: Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO