

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 30 mg oseltamiwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 45 mg oseltamiwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 75 mg oseltamiwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z jasnożółtej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i jasnożółtej nieprzezroczystej większej części z napisem „30 mg”. Napisy są niebieskie.

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z szarej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i szarej nieprzezroczystej większej części z napisem „45 mg”. Napisy są niebieskie.

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z szarej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i jasnożółtej nieprzezroczystej większej części z napisem „75 mg”. Napisy są niebieskie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt Tamiflu jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci, w tym u noworodków urodzonych w terminie, u których występują objawy typowe dla grypy, kiedy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy rozpoczyna się je w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.

- Właściwe stosowanie Tamiflu 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.
- Tamiflu jest wskazany do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Stosowanie leków przeciwwirusowych do leczenia grypy i zapobiegania jej powinno się opierać na oficjalnych zaleceniach. Decyzja dotycząca użycia oseltamiwiru do leczenia i profilaktyki 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

Kapsułki twarde Tamiflu i zawiesina Tamiflu to postaci biorównoważne. Dawkę 75 mg można podać w postaci:

- jednej kapsułki 75 mg lub
- jednej kapsułki 30 mg i jednej kapsułki 45 mg lub
- jednej dawki 30 mg i jednej dawki 45 mg zawiesiny.

Fabrycznie wytwarzany Tamiflu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (6 mg/ml) jest produktem preferowanym dla dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych mających trudności z połykaniem kapsułek lub gdy potrzebne są mniejsze dawki.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i więcej

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

| 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 |

*Zalecana długość terapii u dorosłych i młodzieży z obniżoną odpornością wynosi 10 dni. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

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

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecaną dawką w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych jest 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

| 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 dwa razy na dobę |

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu dwóch dni od kontaktu z zakażoną osobą.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Zalecana dawka do 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 roku do 12 lat

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych dostępne jest Tamiflu w postaci kapsułek 30 mg, 45 mg i 75 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej.

Leczenie: Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych:

| Masa ciała | Zalecane dawkowanie przez 5 dni | Zalecane dawkowanie 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 terapii u dzieci (w wieku ≥ 1 roku) z obniżoną odpornością wynosi 10 dni. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

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

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecane dawkowanie Tamiflu w profilaktyce po ekspozycji na wirus:

| Masa ciała | Zalecane dawkowanie przez 10 dni | Zalecane dawkowanie 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: Zalecane dawkowanie 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 bezpieczeństwa, które wykazują, że taka dawka u niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zapewnia uzyskanie stężenia osocznego proleku i czynnych metabolitów, które będzie mieć oczekiwaną skuteczność kliniczną przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z profilem ustalonym dla starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zaleca się następujące dawkowanie:

| Masa ciała* | Zalecane dawkowanie przez 5 dni | Zalecane dawkowanie 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 w zakresie masy ciała dla podanej populacji. Przy ustalaniu dawki dla wszystkich pacjentów w wieku poniżej 1 roku należy przyjąć 3 mg/kg bez względu na masę ciała pacjenta.

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

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

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest dzieci poniżej 36. tygodnia licząc od dnia po zapłodnieniu. 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 wirus: Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych z udziałem niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku (patrz punkt 5.2 dla symulacji ekspozycji):

| Wiek | Zalecane dawkowanie przez 10 dni | Zalecane dawkowanie przez 10 dni Pacjenci z obniżoną odpornością |
|-----------------|----------------------------------|---|
| 0 - 12 miesięcy | 3 mg/kg raz na dobę | 3 mg/kg 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.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu bezpośrednio przed użyciem, patrz punkt 6.6.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U chorych z niewydolnością wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u dzieci z zaburzeniami wątroby.

Niewydolność nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością 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 karboksylan oseltamiwru 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.

Zapobieganie grypie: U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

| Klirens kreatyniny | Zalecana dawka profilaktyczna |
|----------------------------------|---|
| > 60 (ml/min) | 75 mg jeden 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 karboksylan oseltamiwru 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.

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna redukcja dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie: Zalecana długość leczenia grypy u pacjentów z obniżoną odpornością wynosi 10 dni (patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 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 punkt 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Tamiflu.

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).

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Podawanie Tamiflu 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 Tamiflu. Tamiflu 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 na oseltamiwir znacznie się różni (patrz punkt 5.1). Dlatego lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu Tamiflu powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na oseltamiwir.

Ciężkie schorzenia współistniejące

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

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce grypy u osób 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 określenia zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 36 tygodni wieku postkonceptyjnego).

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek występującej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 1 roku lub

starszych) z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas terapii produktem Tamiflu u chorych na grypę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów 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 konieczna zmiana dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielenia 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 wydzielenie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączenie kłębuszkowe i anionowe, wydzielenie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir osobom 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 osób stabilnych leczonych warfaryną i nie chorujących na grypę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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 tryestrze 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 grypę.

Badania na zwierzętach nie wskazują na toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu Tamiflu 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 matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle niskie, 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 karmiącej piersią matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Tamiflu nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1473 dzieci leczonych produktem Tamiflu lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 253 dzieci otrzymujących Tamiflu lub placebo/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 Tamiflu w leczeniu grypy i 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, z pośród których 10 otrzymywało Tamiflu a 8 placebo) otrzymywało Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych reakcji niepożądanych (ARs) była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów

powyższe niepożądane reakcje produktu (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii produktem Tamiflu.

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

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Reakcje niepożądane (ARs) wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach: 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 ($< 1/10\ 000$). Reakcje niepożądane (ARs) 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 najczęstsze reakcje niepożądane (ARs) obserwowane w badaniach dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych i (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 Tamiflu 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 produktu w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (post marketing surveillance)

| Klasyfikacja układów i narządów (SOC) | Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania | | | |
|---|--|--|------------------------|---|
| | Bardzo częste | Częste | Niezbyt często | Rzadko |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | małopłytkowość |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | reakcje nadwrażliwości | reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne |

| Klasyfikacja układów i narządów (SOC) | Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania | | | |
|--|--|---|---|---|
| | Bardzo częste | Częste | Niezbyt często | Rzadko |
| Zaburzenia psychiczne | | | | wzburzenie, nieprawidłowe zachowanie, niepokój, splątanie, urojenia, majaczenia, halucynacje, koszmary, samookaleczenie |
| Zaburzenia układu nerwowego | ból głowy | bezsensowność | zmieniony poziom świadomości, drgawki | |
| Zaburzenia oka | | | | zaburzenia wzroku |
| 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 | | | podwyższona aktywność enzymów wątrobowych | piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | wyprysk, zapalenie skóry, wysypka pokrzywka | obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka |

| Klasyfikacja układów i narządów (SOC) | Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania | | | |
|---|--|---|----------------|--------|
| | Bardzo częste | Częste | Niezbyt często | Rzadko |
| 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 schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. 158 dzieci przyjmowało zalecaną dawkę Tamiflu raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99) w 6-tygodniowym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym pediatrycznym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u pacjentów z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

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

| Klasyfikacja układów i narządów (SOC) | Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania | | | |
|--|---|---|--|--------|
| | Bardzo częste | Częste | 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, klatki piersiowej i śródpiersia | kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, | wodnista wydzielina z 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 reakcji niepożądanych:

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, w tym halucynacjami, majaczeniami i zmianami behawioralnymi, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w razie zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali Tamiflu obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (w tym również zmiany świadomości, splątanie, zmiany behawioralne, omamy, halucynacje, wzburzenie, niepokój, koszmary), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Te zdarzenia występowały i ustępowały nagle i szybko i obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział Tamiflu w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali Tamiflu.

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 i (lub) niewydolność wątroby.

Inne populacje specjalne

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 stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zbliżony w poszczególnych kohortach wiekowych, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były wymioty, biegunki i pieluszkowe zapalenie skóry (patrz punkt 5.2). Brak jest dostatecznych danych dla niemowląt w wieku postkonceptyjnym poniżej 36. tygodnia.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru w leczeniu grypy u niemowląt 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 leku 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 osoby z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań 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 i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością oceniano w dwóch badaniach z użyciem dawki standardowej lub wysokiej dawki (dawka podwojona lub dawka potrojona) Tamiflu (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu obserwowany w tych badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym we wcześniejszych badaniach klinicznych, w których Tamiflu 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]). Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym 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 produktu Tamiflu.

Dzieci z astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez schorzeń 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 krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Dzieci i młodzież

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, inhibitory neuraminidazy Kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prekursorem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). 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 wniknięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

Karboksylan oseltamiwiru *in vitro* hamuje enzym neuraminidazy wirusa grypy typu A i B. Fosforan oseltamiwiru hamuje zakażenie wirusem grypy i replikację *in vitro*. *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 oseltamiwiru wobec grypy A i B została poparta wynikami badań nad doświadczalnym narażeniem na zakażenie zdrowych ochotników.

Wartość IC50 enzymu neuraminidazy dla oseltamiwiru w klinicznie izolowanej grypie A wynosi od 0,1 nM do 1,3 nM, zaś dla grypy B wynosi 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

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

Oseltamir jest skuteczny tylko wobec choroby spowodowanej wirusem grypy. Dlatego przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji, która obejmowała zarówno osoby zakażone wirusem grypy, jak i bez tego wirusa (ITT) pierwotna skuteczność preparatu 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 (ang. influenza-positive), 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 starsza: Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę $\geq 37,8$ 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/poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego 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 (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 oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U osób w starszym wieku, zakażonych wirusem grypy, oseltamir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami z 19% (52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

U zakażonych wirusem grypy pacjentów 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 do obrotu i badań obserwacyjnych, które wskazują na korzyści wynikające z niższej zachorowalności/śmiertelności podczas stosowania produktu w opisanym schemacie dawkowania, w tej populacji. Wyniki z analiz farmakokinetycznych wskazują obniżoną ekspozycję na aktywny metabolit, nie zaleca się jednak korekty dawki w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.2. Właściwości farmakokinetyczne, Specjalne populacje pacjentów).

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od 1 roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) plus kaszel lub katar, 67% pacjentów zakażonych wirusem grypy miało wirusa grypy A, zaś 33% wirusa 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 zmniejszył 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 średni czas trwania choroby nie zmniejszył 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) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu Tamiflu dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, stosowanie u dzieci i młodzieży.

Wskazanie w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 1 roku 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 średni czas trwania choroby u osób zakażonych wirusem grypy B nie różnił 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 ustąpienia 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 mięsnych, pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT], pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek CD4+ < 500 komórek/mm³, pacjentów otrzymujących układową terapię immunosupresyjną oraz pacjentów z hematologicznym nowotworem złośliwym. Pacjentów losowo przydzielono do leczenia, w ciągu 96 godzin od wystąpienia objawów, przez okres 10 dni. Schemat leczenia obejmował: 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 podwójną 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 (TTRS, ang. time to resolution of symptoms) u dorosłych i młodzieży była podobna pomiędzy grupą dawki standardowej (103,4 godziny [95% CI 75,4-122,7]) a grupą dawki podwójonej (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 podwójonej był porównywalny (8,2% w por. 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 potrójną 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 potrójną 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. Pierwotnym wskaźnikiem 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 (NNT, ang. number needed to treat), 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 chorym na grypę, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczęło się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na grypę i trwało przez siedem dni. Grypę potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. index case). Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na grypę 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 na potwierdzoną grypę 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 do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W populacji tej 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 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 taka profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5%, [95% przedział ufności 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]).

Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku 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 młodszych niż 1 rok 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 innych schorzeń, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu grypy 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, 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 ślepe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością, (388 pacjentów po przeszczepie narządów mięszowych [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepie 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. Głównym 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 sponsorowanych przez firmę Roche 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 wydalanie wirusa trwało dłużej niż u pacjentów z wrażliwym wirusem. Jednak 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 pacjentów dorosłych i młodzieży z obniżoną odpornością leczonych standardową lub podwojoną dawką oseltamiwiru przez 10 dni [14,5% (10/69) w grupie dawki standardowej i 2,7% (2/74) w grupie dawki podwojonej] 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 biorcy przeszczepów (8/10 pacjentów w grupie dawki standardowej i 2/2 pacjentów w grupie dawki podwojonej). 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 obserwowana w dwóch badaniach u dzieci z obniżoną odpornością (w wieku ≤ 12 lat) leczonych Tamiflu wynosiła 20,7% (6/29). Spośród 6 dzieci z obniżoną odpornością, u których zaobserwowano w trakcie leczenia oporność na oseltamiwir, 3 otrzymywało standardową dawkę, a 3 pacjentów wysoką dawkę (podwojona 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% (21/2382) | 1,13% (27/2396) |
| Dzieci (1-12 lat) | 4,11% (71/1726) | 4,52% (78/1727) |
| Niemowlęta (<1 roku) | 18,31% (13/71) | 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 Tamiflu 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 nie eksponowanych na oseltamiwir wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy podczas leczenia oseltamiwirem wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. 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 podaniu fosforanu oseltamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Co najmniej 75% dawki doustnej dociera do krążenia 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 preparatu jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja

Oseltamiwir jest wydajnie przekształcany do karboksylanu oseltamiwiru 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 2 fazy żadnego z tych dwóch związków.

Eliminacja

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

Inne specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Farmakokinetykę, farmakodynamikę i profil bezpieczeństwa Tamiflu oceniono w dwóch niekontrolowanych badaniach otwartych obejmujących zarażone grypą dzieci w wieku poniżej 1 roku (n=135). Prędkość klirensu czynnego metabolitu, skorygowana według masy ciała, zmniejsza się wraz z wiekiem wśród dzieci poniżej 1 roku. 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 zdarzenia 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 wirus grypy u dzieci w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii:

Symulacja dawkowania 3 mg/kg raz na dobę u dzieci <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 <1 rok (3 mg/kg 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 z pojedynczą dawką u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku do 16 lat. Farmakokinetyka wielokrotnych dawek była badana u małej liczby dzieci biorących udział w badaniu nad kliniczną skutecznością preparatu. Młodsze dzieci eliminowały zarówno prolek, jak i jego aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na karboksylan oseltamiwiru porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwiru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, jak u dorosłych.

Osoby 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 oseltamiwiru. Okresy półtrwania, obserwowane u osób w starszym wieku, były podobne jak u młodszych 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 umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

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

Niewydolność 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 niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Kobiety w ciąży

Zbiorcza analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że schemat dawkowania Tamiflu 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 ciężarnych (patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że leczenie oseltamiwirem pacjentów 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

Badania 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 korzyść-ryzyko stosowania Tamiflu we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc./dobę i do 500 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc./dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc./dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją niedziającą niekorzystnie (500 mg/kg/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 wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wynosiłoby odpowiednio około 0,01 mg/dobę i 0,3 mg/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 wysokie, pojedyncze, doustne dawki fosforanu oseltamiwiru aż do najwyższej dawki badanej (1310 mg/kg), 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./dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Stearylofumarany sodowe

Ostonka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Barwnik, którym wykonano napisy

Szelak

Tytanu dwutlenek (E171)

FD oraz C Blue 2 (indygotyna, E132)

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki:

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Stearylofumarany sodowe

Ostonka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Barwnik, którym wykonano napisy

Szelak

Tytanu dwutlenek (E171)

FD oraz C Blue 2 (indygotyna, E132)

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Stearylofumarany sodowe

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Barwnik, którym wykonano napisy

Szelak

Tytanu dwutlenek (E171)

FD oraz C Blue 2 (indygotyna, E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

10 lat

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

10 lat

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

10 lat

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece

Okres trwałości 10 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania zawiesiny przygotowanej w aptece, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Potrójny blister (PVC/PE/PVDC, zamknięcie folią aluminiową).

Wielkość opakowania 10 kapsułek.

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

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

Produkt przygotowywany bezpośrednio przed użyciem

Gdy produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej nie jest dostępny
Fabrycznie wytwarzany proszek Tamiflu do sporządzania zawiesiny doustnej (6 mg/ml) jest produktem preferowanym u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych mających trudności z połykaniem kapsułek lub jeśli potrzebne są niższe dawki. W przypadku, gdy nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, farmaceuta może sporządzić zawiesinę (6 mg/ml) z kapsułek Tamiflu lub pacjenci mogą przygotować taką zawiesinę z kapsułek w domu.

Bardziej zaleca się sporządzanie produktu w aptece niż w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie „Przygotowanie płynnego Tamiflu w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki.

Należy zapewnić strzykawki o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece, jak również na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na strzykawce oznaczone były właściwe objętości.

Przygotowanie roztworu w aptece

6 mg/ml zawiesina przygotowana w aptece z kapsułek

Dorośli, młodzież i niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek
Procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, która zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego. Dla pacjentów z obniżoną odpornością wymagany jest 10-dniowy okres leczenia.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość zależy od masy ciała pacjenta zgodnie z zaleceniami w poniższej tabeli. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości odpowiadającej ilości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy używać kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzeniu dawki.

Dla pacjentów z obniżoną odpornością należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 10-dniowy okres leczenia pacjenta. Wymagana całkowita objętość została zamieszczona w poniższej tabeli dla pacjentów z obniżoną odpornością i zależy od masy ciała pacjenta. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości odpowiadającej ilości do 20 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 10 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy używać kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzeniu dawki.

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego

| Masa ciała (kg) | Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzeniu | Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzeniu |
|------------------------|--|--|
| 10 kg do 15 kg | 50 ml | 60 ml lub 75 ml* |
| > 15 kg do 23 kg | 75 ml | 90 ml lub 100 ml* |
| > 23 kg do 40 kg | 100 ml | 125 ml |
| > 40 kg | 125 ml | 137,5 ml (lub 150 ml)* |

*Zależnie od mocy użytych kapsułek

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta na 10-dniowy okres leczenia dla pacjentów z obniżoną odpornością

| Masa ciała (kg) | Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzeniu | Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzeniu |
|------------------------|--|--|
| 10 kg do 15 kg | 100 ml | 125 ml |
| > 15 kg do 23 kg | 150 ml | 187,5 ml |
| > 23 kg do 40 kg | 200 ml | 250 ml |
| > 40 kg | 250 ml | 300 ml |

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece (na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego)

| Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować | Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru) | | | Potrzebna objętość podłoża |
|---|---|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 60 ml | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 8 kapsułek (360 mg) | 12 kapsułek (360 mg) | 59,5 ml |
| 75 ml | 6 kapsułek (450 mg) | 10 kapsułek (450 mg) | 15 kapsułek (450 mg) | 74 ml |
| 90 ml | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 12 kapsułek (540 mg) | 18 kapsułek (540 mg) | 89 ml |
| 100 ml | 8 kapsułek (600 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 20 kapsułek (600 mg) | 98,5 ml |
| 125 ml | 10 kapsułek (750 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 25 kapsułek (750 mg) | 123,5 ml |
| 137,5 ml | 11 kapsułek (825 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 136 ml |

* Nie ma kapsułek o takiej mocy, aby uzyskać docelowe stężenie, dlatego należy użyć kapsułek o innej mocy.

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece (na 10-dniowy okres leczenia dla pacjentów z obniżoną odpornością)

| Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować | Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru) | | | Potrzebna objętość podłoża |
|---|---|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 125 ml | 10 kapsułek (750 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 25 kapsułek (750 mg) | 123,5 ml |
| 187,5 ml | 15 kapsułek (1120 mg) | 25 kapsułek (1120 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 185 ml |
| 250 ml | 20 kapsułek (1500 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 50 kapsułek (1500 mg) | 246,5 ml |
| 300 ml | 24 kapsułki (1800 mg) | 40 kapsułek (1800 mg) | 60 kapsułek (1800 mg) | 296 ml |

* Nie ma kapsułek o takiej mocy, aby uzyskać docelowe stężenie, dlatego należy użyć kapsułek o innej mocy.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/ml zawiesiny z kapsułek Tamiflu:

1. Do szklanej zlewki odpowiednich rozmiarów wlać ustaloną ilość wody zawierającej benzoesanu sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący

2. Otworzyć ustaloną ilość kapsułek Tamiflu i wsypać zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do wody w szklanej zlewce.
3. Za pomocą odpowiedniego urządzenia do mieszania, mieszać przez 2 minuty.
(Uwaga: składnik produktu, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w wodzie. Zawiesina jest utworzona przez substancje pomocnicze w kapsułkach Tamiflu, które są nierozpuszczalne.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET).
Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
6. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści „Wstrząsnąć lekko przed użyciem”.
(Uwaga: wymieszana zawiesina powinna być delikatnie wstrząśnięta, przed podaniem, aby zminimalizować pojawianie się pęcherzyków powietrza.)
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsułek Tamiflu w aptece u pacjentów w wieku 1 roku lub starszych

| Masa ciała (kg) | Dawka (mg) | Objętość na dawkę 6 mg/ml | Dawka lecznicza (przez 5 dni*) | Dawka lecznicza (przez 10 dni*) Pacjenci z obniżoną odpornością | Dawka profilaktyczna (przez 10 dni) |
|------------------|------------|---------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------------|
| 10 kg do 15 kg | 30 mg | 5 ml | 5 ml dwa razy na dobę | 5 ml dwa razy na dobę | 5 ml raz na dobę |
| > 15 kg do 23 kg | 45 mg | 7,5 ml | 7,5 ml dwa razy na dobę | 7,5 ml dwa razy na dobę | 7,5 ml raz na dobę |
| > 23 kg do 40 kg | 60 mg | 10 ml | 10 ml dwa razy na dobę | 10 ml dwa razy na dobę | 10 ml raz na dobę |
| > 40 kg | 75 mg | 12,5 ml | 12,5 ml dwa razy na dobę | 12,5 ml dwa razy na dobę | 12,5 ml raz na dobę |

*Zalecana długość terapii u pacjentów z obniżoną odpornością (w wieku ≥ 1 roku) wynosi **10 dni**. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta (zgodnie z powyższą tabelą dawkowania).

Odpowiednia dawka powinna zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, który zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania

profilaktycznego. W przypadku pacjentów z obniżoną odpornością wymagany jest 10-dniowy okres leczenia.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość jest zależna od masy ciała pacjenta, zgodnie z tabelą poniżej. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości odpowiadającej ilości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy używać kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Dla pacjentów z obniżoną odpornością należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 10-dniowy okres leczenia pacjenta. Wymagana całkowita objętość została zamieszczona w poniższej tabeli i zależy od masy ciała pacjenta. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości odpowiadającej ilości do 20 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 10 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy używać kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta (na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego)

| Masa ciała (kg) | Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzaniu | Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzaniu |
|-----------------|---|---|
| ≤ 7 kg | do 40 ml | 50 ml |
| > 7 kg do 10 kg | 50 ml | 60 ml lub 75 ml* |

*Zależnie od mocy użytych kapsułek

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta (na 10-dniowy okres leczenia dla pacjentów z obniżoną odpornością)

| Masa ciała (kg) | Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzaniu | Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzaniu |
|-----------------|---|---|
| ≤ 7 kg | do 80 ml | 100 ml |
| > 7 kg do 10 kg | 100 ml | 125 ml |

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece (na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego)

| Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować | Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru) | | | Potrzebna objętość podłoża |
|---|---|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 50 ml | 4 kapsułki (300 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy * | 10 kapsułek (300 mg) | 49,5 ml |
| 60 ml | Należy użyć kapsułek o innej mocy* | 8 kapsułek (360 mg) | 12 kapsułek (360 mg) | 59,5 ml |
| 75 ml | 6 kapsułek (450 mg) | 10 kapsułek (450 mg) | 15 kapsułek (450 mg) | 74 ml |

* Nie ma kapsułek o takiej mocy, aby uzyskać docelowe stężenie, dlatego należy użyć kapsułek o innej mocy.

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece (na 10-dniowy okres leczenia dla pacjentów z obniżoną odpornością)

| Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować | Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru) | | | Potrzebna objętość podłoża |
|---|---|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 100 ml | 8 kapsułek (600 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy * | 20 kapsułek (600 mg) | 98,5 ml |
| 125 ml | 10 kapsułek (750 mg) | Należy użyć kapsułek o innej mocy * | 25 kapsułek (750 mg) | 123,5 ml |

* Nie ma kapsułek o takiej mocy, aby uzyskać docelowe stężenie, dlatego należy użyć kapsułek o innej mocy.

Po trzecie, postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu zmieszania 6 mg/ml zawiesiny z kapsułek Tamiflu:

1. Do szklanej zlewki odpowiednich rozmiarów wlać ustaloną ilość wody zawierającej benzoesu sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący.
2. Otworzyć ustaloną ilość kapsułek Tamiflu i wysypać zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do wody w szklanej zlewce.
3. Za pomocą odpowiedniego urządzenia do mieszania, mieszać przez 2 minuty.
(Uwaga: składnik produktu, fosforan oseltamawiru, łatwo rozpuszcza się w wodzie. Zawiesina jest utworzona przez substancje pomocnicze w kapsułkach Tamiflu, które są nierozpuszczalne.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
6. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści „Wstrząsnąć lekko przed użyciem”.
(Uwaga: wymieszana zawiesina powinna być delikatnie wstrząśnięta przed podaniem, aby zminimalizować pojawianie się pęcherzyków powietrza.)
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny sporządzonej z kapsulek Tamiflu w aptece dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku

| Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg) | Dawka (mg) | Objętość na dawkę (6 mg/ml) | Dawka lecznicza (przez 5 dni*) | Dawka lecznicza (przez 10 dni*) Pacjenci z obniżoną odpornością | Dawka profilaktyczna (przez 10 dni) | Objętość dozownika, jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml) |
|------------------------------------|------------|-----------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| 3 kg | 9 mg | 1,5 ml | 1,5 ml dwa razy na dobę | 1,5 ml dwa razy na dobę | 1,5 ml raz na dobę | 2,0 ml lub 3,0 ml |
| 3,5 kg | 10,5mg | 1,8 ml | 1,8 ml dwa razy na dobę | 1,8 ml dwa razy na dobę | 1,8 ml raz na dobę | 2,0 ml lub 3,0 ml |
| 4 kg | 12 mg | 2,0 ml | 2,0 ml dwa razy na dobę | 2,0 ml dwa razy na dobę | 2,0 ml raz na dobę | 3,0 ml |
| 4,5 kg | 13,5mg | 2,3 ml | 2,3 ml dwa razy na dobę | 2,3 ml dwa razy na dobę | 2,3 ml raz na dobę | 3,0 ml |
| 5 kg | 15 mg | 2,5 ml | 2,5 ml dwa razy na dobę | 2,5 ml dwa razy na dobę | 2,5 ml raz na dobę | 3,0 ml |
| 5,5 kg | 16,5mg | 2,8 ml | 2,8 ml dwa razy na dobę | 2,8 ml dwa razy na dobę | 2,8 ml raz na dobę | 3,0 ml |
| 6 kg | 18 mg | 3,0 ml | 3,0 ml dwa razy na dobę | 3,0 ml dwa razy na dobę | 3,0 ml raz na dobę | 3,0 ml (lub 5,0 ml) |
| 6,5 kg | 19,5mg | 3,3 ml | 3,3 ml dwa razy na dobę | 3,3 ml dwa razy na dobę | 3,3 ml raz na dobę | 5,0 ml |
| 7 kg | 21 mg | 3,5 ml | 3,5 ml dwa razy na dobę | 3,5 ml dwa razy na dobę | 3,5 ml raz na dobę | 5,0 ml |
| 7,5 kg | 22,5mg | 3,8 ml | 3,8 ml dwa razy na dobę | 3,8 ml dwa razy na dobę | 3,8 ml raz na dobę | 5,0 ml |
| 8 kg | 24 mg | 4,0 ml | 4,0 ml dwa razy na dobę | 4,0 ml dwa razy na dobę | 4,0 ml raz na dobę | 5,0 ml |
| 8,5 kg | 25,5mg | 4,3 ml | 4,3 ml dwa razy na dobę | 4,3 ml dwa razy na dobę | 4,3 ml raz na dobę | 5,0 ml |
| 9 kg | 27 mg | 4,5 ml | 4,5 ml dwa razy na dobę | 4,5 ml dwa razy na dobę | 4,5 ml raz na dobę | 5,0 ml |
| 9,5 kg | 28,5mg | 4,8 ml | 4,8 ml dwa razy na dobę | 4,8 ml dwa razy na dobę | 4,8 ml raz na dobę | 5,0 ml |
| 10 kg | 30 mg | 5,0 ml | 5,0 ml dwa razy na dobę | 5,0 ml dwa razy na dobę | 5,0 ml raz na dobę | 5,0 ml |

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

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta (zgodnie z powyższą tabelą dawkowania).

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Przygotowanie w domu

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej, należy użyć zawiesiny przygotowanej w aptece z kapsułek Tamiflu (szczegółowe instrukcje przedstawiono powyżej). Jeśli nie jest dostępna gotowa zawiesina doustna Tamiflu ani zawiesina przygotowywana w aptece, można przygotowywać zawiesinę Tamiflu w domu.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich do wymaganych dawkach, dawkę należy podawać, otwierając kapsułkę i mieszając jej zawartość z nie więcej niż jedną łyżeczką odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Gorzki smak można ukryć, stosując produkty takie jak woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy czy polewy do deserów (takie jak sos karmelowy lub nugatowy). Mieszaninę należy wymieszać i podawać pacjentowi w całości. Mieszaninę należy połknąć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie zawiesiny Tamiflu obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie „Przygotowanie płynnego Tamiflu w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde
EU/1/02/222/001

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

8 kwietnia 2020

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 6 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny po rekonstytucji zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 6 mg oseltamiwiru. Jedna butelka sporządzonej zawiesiny (65 ml) zawiera 390 mg oseltamiwiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 0,9 g sorbitolu oraz 2,5 mg benzoesu sodu.

7,5 ml zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 1,3 g sorbitolu oraz 3,75 mg benzoesu sodu.

10 ml zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 1,7 g sorbitolu oraz 5,0 mg benzoesu sodu.

12,5 ml zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 2,1 g sorbitolu oraz 6,25 mg benzoesu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Proszek jest granulatem lub zbrylonym granulatem o barwie białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt Tamiflu jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci, w tym u noworodków urodzonych w terminie, u których występują objawy typowe dla grypy, kiedy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy rozpoczyna się je w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.
- Właściwe stosowanie Tamiflu 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.
- Tamiflu jest wskazany do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Stosowanie leków przeciwwirusowych do leczenia grypy i zapobiegania jej powinno się opierać na oficjalnych zaleceniach. Decyzja dotycząca użycia oseltamiwiru do leczenia i profilaktyki 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

Zawiesina Tamiflu i kapsułki twarde Tamiflu to postaci biorównoważne. Dawkę 75 mg można podać w postaci:

- jednej kapsułki 75 mg lub
- jednej kapsułki 30 mg i jednej kapsułki 45 mg lub
- jednej dawki 30 mg i jednej dawki 45 mg zawiesiny.

Dorośli, młodzież i dzieci (>40 kg), którzy mogą połykać kapsułki, mogą przyjmować odpowiednie dawki Tamiflu w kapsułkach.

Leczenie

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

Dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych: Zalecana dawka doustna to 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni (lub 10 dni u pacjentów z obniżoną odpornością).

Dzieci i młodzież

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych: Zalecane dawki doustnej zawiesiny Tamiflu 6 mg/ml przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Tamiflu kapsułki 30 mg i 45 mg można podać jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu 6 mg/ml w zawieszynie.

Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych:

| Masa ciała | Zalecana dawka przez 5 dni* | Zalecana dawka przez 10 dni* Pacjenci z obniżoną odpornością | Objętość zawiesiny doustnej do pobrania |
|------------------|-----------------------------|---|---|
| 10 kg do 15 kg | 30 mg dwa razy na dobę | 30 mg dwa razy na dobę | 5 ml dwa razy na dobę |
| > 15 kg do 23 kg | 45 mg dwa razy na dobę | 45 mg dwa razy na dobę | 7,5 ml dwa razy na dobę |
| > 23 kg do 40 kg | 60 mg dwa razy na dobę | 60 mg dwa razy na dobę | 10 ml dwa razy na dobę |
| > 40 kg | 75 mg dwa razy na dobę | 75 mg dwa razy na dobę | 12,5 ml dwa razy na dobę |

*Zalecana długość terapii u pacjentów z obniżoną odpornością (w wieku > 1 roku) wynosi **10 dni**. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

U dzieci o masie ciała > 40 kg oraz które są w stanie połknąć kapsułki, można zastosować kapsułki 75 mg 2 raz na dobę przez 5 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku: Zalecane dawkowanie 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 bezpieczeństwa, które wykazują, że taka dawka u niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zapewnia uzyskanie stężenia osoczowego proleku i czynnych metabolitów, które będzie mieć oczekiwaną skuteczność kliniczną przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z profilem ustalonym dla starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2).

Należy użyć dozownika o pojemności 3 ml (z podziałką 0,1 ml) do podawania dzieciom w wieku 0-12 miesięcy wymaganych 1 ml do 3 ml Tamiflu 6 mg/ml zawiesiny doustnej. Dla większych dawek należy stosować 10 ml strzykawki. Zaleca się następujące dawkowanie u dzieci w wieku poniżej 1 roku:

Tabela z dawkowaniem oseltamiwiru u dzieci w wieku poniżej 1 roku: 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę

| Masa ciała* | Zalecana dawka przez 5 dni** | Zalecana dawka przez 10 dni** Pacjenci z obniżoną odpornością | Objętość zawiesiny doustnej do pobrania | Objętość dozownika, której należy użyć |
|-------------|------------------------------|--|---|--|
| 3 kg | 9 mg dwa razy na dobę | 9 mg dwa razy na dobę | 1,5 ml dwa razy na dobę | 3 ml |
| 3,5 kg | 10,5 mg dwa razy na dobę | 10,5 mg dwa razy na dobę | 1,8 ml dwa razy na dobę | 3 ml |
| 4 kg | 12 mg dwa razy na dobę | 12 mg dwa razy na dobę | 2,0 ml dwa razy na dobę | 3 ml |
| 4,5 kg | 13,5 mg dwa razy na dobę | 13,5 mg dwa razy na dobę | 2,3 ml dwa razy na dobę | 3 ml |
| 5 kg | 15 mg dwa razy na dobę | 15 mg dwa razy na dobę | 2,5 ml dwa razy na dobę | 3 ml |
| 5,5 kg | 16,5 mg dwa razy na dobę | 16,5 mg dwa razy na dobę | 2,8 ml dwa razy na dobę | 3 ml |
| 6 kg | 18 mg dwa razy na dobę | 18 mg dwa razy na dobę | 3,0 ml dwa razy na dobę | 3 ml |
| >6-7 kg | 21 mg dwa razy na dobę | 21 mg dwa razy na dobę | 3,5 ml dwa razy na dobę | 10 ml |
| >7-8 kg | 24 mg dwa razy na dobę | 24 mg dwa razy na dobę | 4,0 ml dwa razy na dobę | 10 ml |
| >8-9 kg | 27 mg dwa razy na dobę | 27 mg dwa razy na dobę | 4,5 ml dwa razy na dobę | 10 ml |
| >9-10 kg | 30 mg dwa razy na dobę | 30 mg dwa razy na dobę | 5,0 ml dwa razy na dobę | 10 ml |

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

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

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

Zapobieganie

Profilaktyka po ekspozycji na wirus

Dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych: Zalecaną dawką w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną jest 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni. Stosowanie leku należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych: Tamiflu kapsułki 30 mg i 45 mg można podać jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu 6 mg/ml w zawieszynie.

Zalecane dawki preparatu Tamiflu w zapobieganiu ekspozycji na wirus:

| Masa ciała | Zalecana dawka przez 10 dni | Pacjenci z obniżoną odpornością Zalecana dawka przez 10 dni | Objętość zawieszyny doustnej do pobrania |
|------------------|-----------------------------|--|--|
| 10 kg do 15 kg | 30 mg jeden raz na dobę | 30 mg jeden raz na dobę | 5 ml raz na dobę |
| > 15 kg do 23 kg | 45 mg jeden raz na dobę | 45 mg jeden raz na dobę | 7,5 ml raz na dobę |
| > 23 kg do 40 kg | 60 mg jeden raz na dobę | 60 mg jeden raz na dobę | 10 ml raz na dobę |
| > 40 kg | 75 mg jeden raz na dobę | 75 mg jeden raz na dobę | 12,5 ml raz na dobę |

U dzieci o masie ciała > 40 kg oraz które są w stanie połknąć kapsułki, można profilaktycznie zastosować kapsułki 75 mg 1 raz na dobę przez 10 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku: Zalecana dawka profilaktyczna dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy podczas wybuchu pandemii grypy wynosi połowę dobowej dawki leczniczej. Jest ona oparta na danych klinicznych dzieci w wieku > 1 roku i dorosłych wskazujących, że dawka profilaktyczna odpowiada połowie dobowej dawki leczniczej i jest klinicznie skuteczna w zapobieganiu grypie (patrz punkt 5.2 dla symulacji ekspozycji).

W przypadku pandemii należy używać doustnego dozownika o pojemności 3 ml (z podziałką 0,1 ml) do podawania dzieciom w wieku 0-12 miesięcy wymaganych 1 ml do 3 ml Tamiflu 6 mg/ml zawieszyny doustnej. Dla większych dawek powinien być używany dozownik o pojemności 10 ml. Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u dzieci w wieku poniżej 1 roku:

Tabela z dawkowaniem oseltamiwiru u dzieci w wieku poniżej 1 roku: 3 mg/kg mc. raz na dobę

| Masa ciała* | Zalecana dawka przez 10 dni | Pacjenci z obniżoną odpornością Zalecana dawka przez 10 dni | Objętość zawieszyny doustnej do pobrania | Objętość dozownika, której należy użyć |
|-------------|-----------------------------|--|--|--|
| 3 kg | 9 mg raz na dobę | 9 mg raz na dobę | 1,5 ml raz na dobę | 3 ml |
| 3,5 kg | 10,5 mg raz na dobę | 10,5 mg raz na dobę | 1,8 ml raz na dobę | 3 ml |
| 4 kg | 12 mg raz na dobę | 12 mg raz na dobę | 2,0 ml raz na dobę | 3 ml |
| 4,5 kg | 13,5 mg raz na dobę | 13,5 mg raz na dobę | 2,3 ml raz na dobę | 3 ml |
| 5 kg | 15 mg raz na dobę | 15 mg raz na dobę | 2,5 ml raz na dobę | 3 ml |
| 5,5, kg | 16,5 mg raz na dobę | 16,5 mg raz na dobę | 2,8 ml raz na dobę | 3 ml |
| 6 kg | 18 mg raz na dobę | 18 mg raz na dobę | 3,0 ml raz na dobę | 3 ml |
| >6-7 kg | 21 mg raz na dobę | 21 mg raz na dobę | 3,5 ml raz na dobę | 10 ml |
| >7-8 kg | 24 mg raz na dobę | 24 mg raz na dobę | 4,0 ml raz na dobę | 10 ml |
| >8-9 kg | 27 mg raz na dobę | 27 mg raz na dobę | 4,5 ml raz na dobę | 10 ml |
| >9-10 kg | 30 mg raz na dobę | 30 mg raz na dobę | 5,0 ml raz na dobę | 10 ml |

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

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 poniżej 12 lat. Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży do 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).

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U chorych z niewydolnością wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u dzieci z zaburzeniami wątroby.

Niewydolność nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

| Klirens kreatyniny | Zalecana dawka lecznicza |
|----------------------------------|---|
| > 60 (ml/min) | 75 mg dwa razy 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 karboksylan oseltamiwiru 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

Zapobieganie grypie: U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

| Klirens kreatyniny | Zalecana dawka profilaktyczna |
|----------------------------------|---|
| > 60 (ml/min) | 75 mg jeden 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 karboksylan oseltamiwiru 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.

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna redukcja dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie: Zalecana długość leczenia grypy u pacjentów z obniżoną odpornością wynosi 10 dni (patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 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 punkt 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Sposób podawania

W opakowaniu dołączony jest doustny dozownik o pojemności 3 ml i 10 ml do dawkowania leku. Zaleca się, aby przed wydaniem pacjentowi produktu, Tamiflu proszek do sporządzania zawiesiny doustnej został przygotowany przez farmaceutę (patrz punkt 6.6).

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).

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Podawanie Tamiflu 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 Tamiflu. Tamiflu 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 na oseltamiwir znacznie się różni (patrz punkt 5.1). Dlatego lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu Tamiflu powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na oseltamiwir.

Ciężkie schorzenia współistniejące

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

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce grypy u osób 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 określenia zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 36 tygodni wieku postkonceptyjnego).

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek występującej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 1 roku lub starszych) z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas terapii produktem Tamiflu u chorych na grypę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów 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).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI) nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Ten produkt leczniczy zawiera benzoosan sodu. Benzoosan sodu (E211) może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków (do 4. tygodnia życia).

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 konieczna zmiana dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielenia 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 wydzielenie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielenie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir osobom 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 osób stabilnych leczonych warfaryną i nie chorujących na gripę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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 na toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu Tamiflu 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 matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle niskie, 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 karmiącej piersią matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Tamiflu nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1473 dzieci leczonych produktem Tamiflu lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 253 dzieci, otrzymujących Tamiflu lub placebo/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 Tamiflu w leczeniu grypy i 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, z pośród których 10 otrzymywało Tamiflu a 8 placebo) otrzymywało Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy.

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

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

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Reakcje niepożądane (ARs) wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach: 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 ($< 1/10\ 000$). Reakcje niepożądane (ARs) 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 najczęstsze reakcje niepożądane (ARs) obserwowane w badaniach dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych i (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 Tamiflu 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 produktu w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (Post Marketing Surveillance)

| Klasyfikacja układów i narządów (SOC) | Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania | | | |
|---------------------------------------|---|--|---------------------------------------|---|
| | Bardzo częste | Częste | Niezbyt często | Rzadko |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | małopłytkowość |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | reakcje nadwrażliwości | reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne |
| Zaburzenia psychiczne | | | | wzburzenie, nieprawidłowe zachowanie, niepokój, splątanie, urojenia, majaczenia, halucynacje, koszmary, samookaleczenie |
| Zaburzenia układu nerwowego | ból głowy | bezsensowność | zmieniony poziom świadomości, drgawki | |
| Zaburzenia oka | | | | zaburzenia wzroku |
| Zaburzenia serca | | | zaburzenia rytmu serca | |

| Klasyfikacja układów i narządów (SOC) | Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania | | | |
|--|---|---|--|--|
| | Bardzo częste | Częste | Niezbyt często | Rzadko |
| 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 | | | podwyższona aktywność enzymów wątrobowych | piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | wyprysk, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka | obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza 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 schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. 158 dzieci przyjmowało zalecaną dawkę Tamiflu raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99), 6-tygodniowym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym pediatrycznym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u pacjentów z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci (dawkovanie oparte na wieku/masie ciała [od 30 mg do 75 mg raz na dobę])

| Klasyfikacja układów i narządów (SOC) | Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania | | | |
|--|---|---|--|--------|
| | Bardzo częste | Częste | 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, klatki piersiowej i śródpiersia | kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, | wodnista wydzielina z 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 reakcji niepożądanych

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, w tym halucynacjami, majaczeniami i zmianami behawioralnymi, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w razie zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali Tamiflu obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (w tym również zmiany świadomości, splątanie, zmiany behawioralne, omamy, halucynacje, wzburzenie, niepokój, koszmary), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Te zdarzenia występowały i ustępowały nagle i szybko i obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział Tamiflu w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali Tamiflu.

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 i (lub) niewydolność wątroby.

Inne populacje specjalne

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 stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zbliżony w poszczególnych kohortach wiekowych, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były wymioty, biegunki i pieluszkowe zapalenie skóry (patrz punkt 5.2). Brak jest dostatecznych danych dla niemowląt w wieku postkonceptyjnym poniżej 36. tygodnia.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru w leczeniu grypy u niemowląt 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 leku 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 w starszym wieku i osoby z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań 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 i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością oceniono w dwóch badaniach z użyciem dawki standardowej lub wysokiej dawki (dawka podwojona lub dawka potrojona) dawek Tamiflu (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu obserwowany w tych badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym we wcześniejszych badaniach klinicznych, w których Tamiflu 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]). Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym 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 produktu Tamiflu.

Dzieci z astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez schorzeń 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 krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Dzieci i młodzież

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, inhibitory neuraminidazy Kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prekursorem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). 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 wniknięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

Karboksylan oseltamiwiru *in vitro* hamuje enzym neuraminidazy wirusa grypy typu A i B. Fosforan oseltamiwiru hamuje zakażenie wirusem grypy i replikację *in vitro*. *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 oseltamiwiru wobec grypy A i B została poparta wynikami badań nad doświadczalnym narażeniem na zakażenie zdrowych ochotników.

Wartość IC50 enzymu neuraminidazy dla oseltamiwiru w klinicznie izolowanej grypie A wynosi od 0,1 nM do 1,3 nM, zaś dla grypy B wynosi 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. Dlatego przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji, która obejmowała zarówno osoby zakażone wirusem grypy, jak i bez tego wirusa (ITT) pierwotna skuteczność preparatu 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 (ang. influenza-positive), 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 starsza: 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/poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego 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 (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 oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U osób starszych, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami, z 19% (52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

U zakażonych wirusem grypy pacjentów 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 do obrotu i badań obserwacyjnych, które wskazują na korzyści wynikające z niższej zachorowalności/śmiertelności podczas stosowania produktu w opisanym schemacie dawkowania w tej populacji. Wyniki z analiz farmakokinetycznych wskazują obniżoną ekspozycję na aktywny metabolit, nie

zaleca się jednak korekty dawki w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.2. Właściwości farmakokinetyczne, Specjalne populacje pacjentów).

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od 1 roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) plus kaszel lub katar, 67% pacjentów zakażonych wirusem grypy miało wirusa grypy A, zaś 33% wirusa 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 średni czas trwania choroby nie zmniejszył 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) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu Tamiflu dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, stosowanie u dzieci i młodzieży.

Wskazanie w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 1 roku 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 średni czas trwania choroby u osób zakażonych wirusem grypy B nie różnił 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 ustąpienia 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 mięsaszowych, pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT], pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek CD4+ < 500 komórek/mm³, pacjentów otrzymujących układową terapię immunosupresyjną oraz pacjentów z hematologicznym nowotworem złośliwym. Pacjentów losowo przydzielono do leczenia, w ciągu 96 godzin od wystąpienia objawów przez okres 10 dni. Schemat leczenia obejmował: 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 podwójną 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 (TTRS, ang. time to resolution of symptoms) u dorosłych i młodzieży była podobna pomiędzy grupą dawki standardowej (103,4 godziny [95% CI 75,4-122,7]) a grupą dawki podwójonej (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 podwójonej był porównywalny (8,2% w por. 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 potrójną dawką (225 mg lub dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę) oseltamiwuru 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 potrójną wystąpiło wtórne zakażenie bakteryjne (zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok).

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwuru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. Pierwotnym wskaźnikiem 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 (NNT, ang. number needed to treat), 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 chorym na grypę, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwuru raz na dobę, rozpoczęło się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na grypę i trwało przez siedem dni. Grypę potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. index case). Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na grypę z 24/200 (12%) w grupie placebo do 2/205 (1%) w grupie leczonej oseltamiwurem (redukcja o 92%; [95% przedział ufności 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). U osób kontaktujących się z chorymi na potwierdzoną grypę wskaźnik NNT wynosił 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 oseltamiwuru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwurem stosowano przez 10 dni. W populacji tej 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 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 taka profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5%, [95% przedział ufności 15,6-79,6; $p = 0,0114$]).

Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku 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 młodszych niż 1 rok 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 innych schorzeń, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu grypy 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 starszych 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 ślepe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością. (388 pacjentów po przeszczepie narządów mięszszowych [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepie 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. Głównym 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 sponsorowanych przez firmę Roche 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 wydalanie wirusa trwało dłużej niż u pacjentów z wrażliwym wirusem. Jednak 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 pacjentów dorosłych i młodzieży z obniżoną odpornością leczonych standardową lub podwojoną dawką oseltamiwiru przez 10 dni [14,5% (10/69) w grupie dawki standardowej i 2,7% (2/74) w grupie dawki podwojonej] 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 biorcy przeszczepów (8/10 pacjentów w grupie dawki standardowej i 2/2 pacjentów w grupie dawki podwojonej). 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 obserwowana w dwóch badaniach u dzieci z obniżoną odpornością (w wieku ≤ 12 lat) leczonych Tamiflu wynosiła 20,7% (6/29). Spośród 6 dzieci z obniżoną odpornością, u których zaobserwowano w trakcie leczenia oporność na oseltamiwir, 3 otrzymywało standardową dawkę, a 3 pacjentów wysoką dawkę (podwojona 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% (21/2382) | 1,13% (27/2396) |
| Dzieci (1-12 lat) | 4,11% (71/1726) | 4,52% (78/1727) |
| Niemowlęta (<1 roku) | 18,31% (13/71) | 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 Tamiflu 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 nieekspozowanych na oseltamiwir wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy podczas leczenia oseltamiwirem wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. 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

Osetamiwir łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu fosforanu osetamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (karboksylanu osetamiwiru). Co najmniej 75% dawki doustnej dociera do krążenia 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 preparatu jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

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

Inne specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Farmakokinetykę, farmakodynamikę i profil bezpieczeństwa Tamiflu oceniono w dwóch niekontrolowanych badaniach otwartych obejmujących zarażone grypą dzieci w wieku poniżej 1 roku (n=135). Prędkość klirensu czynnego metabolitu, skorygowana według masy ciała, zmniejsza się wraz z wiekiem wśród dzieci poniżej 1 roku. 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 zdarzenia 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 wirus grypy u dzieci w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii:

Symulacja dawkowania 3 mg/kg raz na dobę u dzieci <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 <1 rok (3 mg/kg 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 z pojedynczą dawką u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku do 16 lat. Farmakokinetyka wielokrotnych dawek była badana u małej liczby dzieci biorących udział w badaniu nad kliniczną skutecznością preparatu. Młodsze dzieci eliminowały zarówno prolek, jak i jego aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na karboksylan oseltamiwiru porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych, otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwiru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, jak u dorosłych.

Osoby 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 oseltamiwiru. Okresy półtrwania, obserwowane u osób w starszym wieku, były podobne jak u młodszych 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 umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

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

Niewydolność 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 niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Kobiety w ciąży

Zbiorecza analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że schemat dawkowania Tamiflu 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 ciężarnych (patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że leczenie oseltamiwirem pacjentów 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

Badania 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 korzyść-ryzyko stosowania Tamiflu we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc./dobę i do 500 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc./dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc./dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją niedziałającą niekorzystnie (500 mg/kg/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 wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wynosiłoby odpowiednio około 0,01 mg/dobę i 0,3 mg/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 wysokie, pojedyncze, doustne dawki fosforanu oseltamiwiru aż do najwyższej dawki badanej (1310 mg/kg), 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./dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)

Sodu diwodorocytrynian (E331[a])

Guma ksantan (E415)

Sodu benzoesan (E211)

Sodu sacharynian (E954)

Tytanu dwutlenek (E171)

Aromat tutti frutti (zawierający maltodekstrynę kukurydzianą, glikol propylenowy, gumę arabską E414 i substancje aromatyczne identyczne z naturalnymi - głównie składające się z aromatu bananowego, ananasowego i brzoskwińskiego).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po sporządzeniu zawiesinę przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez 10 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml butelkę z pomarańczowego szkła (z nakrętką z polipropylenu zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zewnętrzna część: polietylen; wewnętrzna część: polipropylen; wkładka (ang. liner): polietylen) z 13 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, plastikowy łącznik (polietylen niskiej gęstości), plastikowy 3 ml doustny dozownik (z podziałką 0,1 ml) i 10 ml doustny dozownik (z podziałką 0,5 ml) (zbiorniczek i tłok: polipropylen, silikonowy pierścień uszczelniający) oraz plastikowy kubek miarowy (polipropylen).

Wielkość opakowania jedna butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zaleca się, aby zawiesinę doustną Tamiflu sporządzał farmaceuta przed wydaniem leku pacjentowi.

Po rozpuszczeniu w 55 ml wody, dostępna do użycia objętość zawiesiny doustnej pozwala na pobranie łącznie 10 dawek po 30 mg oseltamiwiru.

Przygotowanie doustnej zawiesiny

1. Postukać delikatnie kilka razy zamkniętą butelką, aby rozluźnić proszek.
2. Odmierzyć 55 ml wody, napełniając kubek miarowy do wskazanego poziomu (kubek miarowy jest dołączony do opakowania).

3. Dodać całą objętość 55 ml wody do butelki, ponownie zakręcić butelkę i dobrze potrząsnąć zamkniętą butelką przez 15 sekund.
4. Zdjąć nakrętkę i włożyć łącznik do szyjki butelki.
5. Zamknąć szczelnie butelkę nakrętką (na końcu łącznika). W ten sposób uzyskamy pewność, że łącznik znajduje się w butelce we właściwej pozycji.

Po sporządzeniu zawiesina proszku Tamiflu jest nieprzezroczysta i ma barwę białą do jasnożółtej.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/222/005

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 listopad 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14 sierpnia 2020

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>