

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYOVEL 6 mg/mL oral süspansiyon hazırlamak için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

- Oral süspansiyon için kuru toz 1 gram içinde 30 mg oseltamivire eşdeğer 39,4 mg oseltamivir fosfat içerir.
- Sulandırılan süspansiyon 6 mg/mL oseltamivir içerir.

Yardımcı madde(ler):

- Sorbitol 11,17 g (bir şişedeki miktar)

5 ml oseltamivir süspansiyon 0,9 g sorbitol içerir.
7,5 ml oseltamivir süspansiyon 1,3 g sorbitol içerir.
10 ml oseltamivir süspansiyon 1,7 g sorbitol içerir.
12,5 ml oseltamivir süspansiyon 2,1 g sorbitol içerir.

- Sodyum benzoat 32,5 mg (bir şişedeki miktar)

5 ml oseltamivir süspansiyon 2,5 mg sodyum benzoat içerir.
7,5 ml oseltamivir süspansiyon 3,75 g sodyum benzoat içerir.
10 ml oseltamivir süspansiyon 5 mg sodyum benzoat içerir.
12,5 ml oseltamivir süspansiyon 6,25 mg sodyum benzoat içerir.

- Monosodyum sitrat 500 mg (bir şişedeki miktar)

5 ml oseltamivir süspansiyon 38,45 mg monosodyum sitrat içerir.
7,5 ml oseltamivir süspansiyon 57,67 g monosodyum sitrat içerir.
10 ml oseltamivir süspansiyon 76,9 mg monosodyum sitrat içerir.
12,5 ml oseltamivir süspansiyon 96,12 mg monosodyum sitrat içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon için kuru toz

Toz, beyaz ila açık sarı renkte granüller halindedir.

Hazırlanan numune beyaz ila açık sarı renkte opak süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İnfluenza tedavisi

CYOVEL, influenza virüs enfeksiyonun toplumda insidansı arttığında tipik influenza semptomları gösteren zamanında doğan bebekler, çocuklar ve yetişkinlerde endikedir. Etkililik, semptomların başlangıcını takip eden ilk iki gün içerisinde tedaviye başlandığında gösterilmiştir.

İnfluenza profilaksisi

CYOVEL, influenza virüs enfeksiyonunun toplumda insidansı arttığında vaka bazında ayrı ayrı değerlendirilerek, 1 yaş ve üzeri bireylerde klinik olarak teşhis edilmiş bir influenza vakası ile temastan sonra influenza profilaksisinde endikedir.

CYOVEL'in influenza profilaksisi için uygun kullanımı, koşullara ve korunmaya ihtiyaç duyan popülasyona göre belirlenmelidir. İstisnai durumlarda (örneğin, dolaşımdaki ve aşı virüs suşları arasında bir uyumsuzluk olması durumunda ve bir pandemi durumunda) bir yaş ve üzerindeki bireylerde mevsimsel profilaksi düşünülebilir.

CYOVEL, bir pandemik influenza salgını sırasında 1 yaşından küçük bebeklerde influenzanın maruziyet sonrası önlenmesi için endikedir (bkz. Bölüm 5.2).

CYOVEL influenza aşısı yerine kullanılmaz.

İnfluenzanın tedavisi ve önlenmesi için antivirallerin kullanımı resmi tavsiyeler temelinde belirlenmelidir. Oseltamivir'in tedavi ve profilaksi amaçlı kullanımına ilişkin kararlarda, toplumda dolaşan influenza virüslerinin özellikleri hakkında bilinenler, her mevsim için influenza ilacı duyarlılık modelleri hakkında mevcut bilgiler ve hastalığın farklı coğrafi bölgeler ve hasta popülasyonlarındaki etkisi dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi için standart doz

İnfluenza semptomlarının görüldüğü ilk veya ikinci günde tedaviye başlanmalıdır.

- Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler):

Yetişkinler ve ≥ 13 yaşındaki vücut ağırlığı 40 kg'ın üzerindeki adolesanlarda tavsiye edilen doz, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg'dır. Kapsülleri yutamayan yetişkinler ve ≥ 13 yaşındaki adolesanlar, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg CYOVEL süspansiyon alabilir.

Pediyatrik popülasyon:

- 1 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar: Tavsiye edilen CYOVEL 6 mg/ml oral süspansiyon dozları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

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

Vücut ağırlığı	5 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu	10 gün boyunca önerilen doz * Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar	Alınacak oral süspansiyon miktarı
10 - 15 kg	günde iki kez 30 mg	günde iki kez 30 mg	günde iki kez 5 ml
> 15 - 23 kg	günde iki kez 45 mg	günde iki kez 45 mg	günde iki kez 7,5 ml
> 23 - 40 kg	günde iki kez 60 mg	günde iki kez 60 mg	günde iki kez 10 ml
> 40 kg	günde iki kez 75 mg	günde iki kez 75 mg	günde iki kez 12,5 ml

* Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (≥ 1 yaş) önerilen süre **10 gündür**. Detaylı bilgi için Bkz. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler.

- 1 yaşından küçük bebekler:

0-12 aylık bebekler için önerilen tedavi dozu günde iki kez 3 mg/kg'dır. Bu doz tavsiyesi, farmakokinetik ve güvenlik verilerine dayanmaktadır. Bu verilere göre, tavsiye edilen dozda tedavi alan 0-12 aylık bebek hastaların çoğunluğunda, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde görülene kıyaslanabilir ölçüde klinik olarak etkili ve güvenli ön ilaç ve aktif metabolit plazma ilaç konsantrasyonu sağlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

1 ml ila 3 ml CYOVEL 6 mg/ml oral süspansiyon gerektiren 0 - 12 aylık çocukların dozlama rejimi için 3 ml'lik bir oral dağıtıcı (0,1 ml'lik derecelendirilmiş) kullanılmalıdır. Daha yüksek dozlar için 10 ml'lik şırınga kullanılmalıdır.

Aşağıda 1 yaş altındaki çocukların tedavisi için vücut ağırlığına göre önerilen dozlama rejimleri verilmektedir: Günde iki kez 3 mg/kg

Vücut ağırlığı*	5 gün boyunca tavsiye edilen doz	10 gün boyunca tavsiye edilen doz** Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar	Alınacak oral süspansiyon miktarı	Kullanılacak oral dağıtıcı boyutu
3 kg	günde iki kez 9 mg	günde iki kez 9 mg	günde iki kez 1,5 ml	3 ml
3,5 kg	günde iki kez 10,5 mg	günde iki kez 10,5 mg	günde iki kez 1,8 ml	3 ml
4 kg	günde iki kez 12 mg	günde iki kez 12 mg	günde iki kez 2 ml	3 ml
4,5 kg	günde iki kez 13,5 mg	günde iki kez 13,5 mg	günde iki kez 2,3 ml	3 ml
5 kg	günde iki kez 15 mg	günde iki kez 15 mg	günde iki kez 2,5 ml	3 ml
5,5 kg	günde iki kez 16,5 mg	günde iki kez 16,5 mg	günde iki kez 2,8 ml	3 ml
6 kg	günde iki kez 18 mg	günde iki kez 18 mg	günde iki kez 3 ml	3 ml
> 6-7 kg	günde iki kez 21 mg	günde iki kez 21 mg	günde iki kez 3,5 ml	10 ml
> 7-8 kg	günde iki kez 24 mg	günde iki kez 24 mg	günde iki kez 4 ml	10 ml
> 8-9 kg	günde iki kez 27 mg	günde iki kez 27 mg	günde iki kez 4,5 ml	10 ml
> 9-10 kg	günde iki kez 30 mg	günde iki kez 30 mg	günde iki kez 5 ml	10 ml

* Bu tablo, bu popülasyon için olası tüm ağırlıkları içermemektedir.

** Bağışıklığı baskılanmış bebeklerde (0-12 aylık) önerilen süre **10 gündür**. Detaylı bilgi için Bkz. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler.

Bu yaş baz alınarak verilen doz tavsiyeleri prematüre (postmenstrüel yaşı 36 haftadan küçük olanlar) bebekler için değildir. Fizyolojik fonksiyonlarının tam olarak gelişmemiş olmasına bağlı olarak farklı dozlara ihtiyaç duyabilecek bu hastalar için yeterli veri mevcut değildir.

Profilaksi

Maruziyet sonrası profilaksi

- Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler):

Enfekte kişilerle yakın teması takiben, influenzanın profilaksisi için tavsiye edilen doz 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg oseltamivirdir. Yakın temas sonrası iki gün içinde mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır.

- 1 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar:

Tavsiye edilen maruziyet sonrası profilaktik CYOVEL dozları:

Vücut ağırlığı	10 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu	Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar 10 gün boyunca önerilen doz	Alınacak oral süspansiyon miktarı
10 - 15 kg	günde bir kez 30 mg	günde bir kez 30 mg	günde bir kez 5 ml
> 15 - 23 kg	günde bir kez 45 mg	günde bir kez 45 mg	günde bir kez 7,5 ml
> 23 - 40 kg	günde bir kez 60 mg	günde bir kez 60 mg	günde bir kez 10 ml
> 40 kg	günde bir kez 75 mg	günde bir kez 75 mg	günde bir kez 12,5 ml

- 1 yaşından küçük bebekler:

İnfluenza salgını esnasında, 12 aylıktan küçük bebekler için tavsiye edilen (günlük) profilaksi dozu günlük tedavi dozunun yarısı kadardır. Bu, influenzayı önlemek için tedavi dozunun yarısına eşdeğer profilaksi dozunun klinik olarak etkinliğini gösteren 1 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerdeki klinik verilere dayanmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2).

Bir pandemi durumunda, 1 ml ila 3 ml CYOVEL 6 mg / ml oral süspansiyon gerektiren 1 yaşın altındaki çocukların dozlama rejimi için 3 ml'lik bir oral dağıtıcı (0,1 ml'lik derecelendirilmiş) kullanılmalıdır. Daha yüksek dozlar için 10 ml'lik şırınga kullanılmalıdır.

1 yaşından küçük bebekler için aşağıdaki doz rejimi önerilir:

Bir yaşın altındaki çocuklar için oseltamivir doz tablosu: Günde bir kez 3 mg/kg

Vücut ağırlığı*	10 gün boyunca tavsiye edilen doz	Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar 10 gün boyunca tavsiye edilen doz	Alınacak oral süspansiyon miktarı	Kullanılacak oral dağıtıcı boyutu
3 kg	günde bir kez 9 mg	günde bir kez 9 mg	günde bir kez 1,5 ml	3 ml
3,5 kg	günde bir kez 10,5 mg	günde bir kez 10,5 mg	günde bir kez 1,8 ml	3 ml
4 kg	günde bir kez 12 mg	günde bir kez 12 mg	günde bir kez 2 ml	3 ml
4,5 kg	günde bir kez 13,5 mg	günde bir kez 13,5 mg	günde bir kez 2,3 ml	3 ml
5 kg	günde bir kez 15 mg	günde bir kez 15 mg	günde bir kez 2,5 ml	3 ml
5,5 kg	günde bir kez 16,5 mg	günde bir kez 16,5 mg	günde bir kez 2,8 ml	3 ml
6 kg	günde bir kez 18 mg	günde bir kez 18 mg	günde bir kez 3 ml	3 ml
> 6-7 kg	günde bir kez 21 mg	günde bir kez 21 mg	günde bir kez 3,5 ml	10 ml

> 7-8 kg	günde bir kez 24 mg	günde bir kez 24 mg	günde bir kez 4 ml	10 ml
> 8-9 kg	günde bir kez 27 mg	günde bir kez 27 mg	günde bir kez 4,5 ml	10 ml
> 9-10 kg	günde bir kez 30 mg	günde bir kez 30 mg	günde bir kez 5 ml	10 ml

* Bu tablo, bu popülasyon için olası tüm ağırlıkları içermemektedir.

Bu yaş baz alınarak verilen doz tavsiyeleri prematüre (postmenstrüel yaşı 36 haftadan küçük olanlar) bebekler için değildir. Fizyolojik fonksiyonlarının tam olarak gelişmemiş olmasına bağlı olarak farklı dozlara ihtiyaç duyabilecek bu hastalar için yeterli veri mevcut değildir.

Toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma:

Toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma 12 yaşından küçük çocuklarda çalışılmamıştır. Yetişkinler ve adolesanlarda toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma için tavsiye edilen doz 6 haftaya kadar günde bir kez 75 mg oseltamivir'dir (ya da bağışıklığı baskılanmış hastalarda 12 haftaya kadar).

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanım içindir.

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

Oral süspansiyon için kutunun içinde bir doz şırıngası bulunmaktadır. Doğru dozlama için, doz şırıngası kullanılarak doz verilmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İnfluenza tedavisi için kullanılırken:

Orta şiddette veya ciddi böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde ve adolesanlarda (13–17 yaşındakiler) doz ayarlaması gerekmektedir. Önerilen dozlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

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

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

İnfluenza profilaksisi için kullanılırken:

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

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

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

Böbrek yetmezliği olan bebeklerde ve çocuklarda (12 yaş ve altındakiler) herhangi bir doz tavsiye edilebilmesi için klinik veriler yetersizdir.

Karaciğer yetmezliği:

İnfluenza tedavisi veya profilaksisi için, hepatik disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Karaciğer yetmezliği olan pediatrik hastalarda çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

İnfluenza tedavisi veya profilaksisi için, orta şiddette veya ciddi böbrek yetmezliği kanıtı olmadıkça yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalar:

Tedavi: İnfluenza tedavisi için, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için önerilen süre 10 gündür. Doz ayarlaması gerekli değildir. İnfluenza semptomlarının başlamasından sonraki ilk iki gün içinde mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Oseltamivir fosfat veya ilacın içerdiği maddelerin (Bölüm 6.1'de listelenmiştir.) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Oseltamivir yalnızca influenza virüslerinin neden olduğu hastalıklara karşı etkilidir. Oseltamivirin influenza virüsleri dışında, diğer ajanların neden olduğu hastalıklarda etkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (bkz Bölüm 5.1).

CYOVEL influenza aşısı yerine kullanılmaz. CYOVEL'in, bireylerin yıllık influenza

aşılması için değerlendirilmesini etkilemesi beklenmez. İnfluenzaya karşı koruma CYOVEL uygulandığı sürece devam eder. Güvenilir epidemiyolojik veriler toplumda influenza virüsünün yaygın olduğunu gösterdiği taktirde CYOVEL influenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabilir.

Toplumda yaygın olan virüs suşlarının oseltamivire duyarlılığının oldukça değişken olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, hekimler, CYOVEL kullanımına karar verirken toplumda yaygın olan mevcut virüslerin oseltamivire karşı duyarlılığı ile ilgili en güncel bilgiyi göz önünde bulundurmalıdır.

Beraberindeki ciddi durumlar

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

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalar

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

Kalp yetmezliği / solunum hastalığı

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

Pediyatrik popülasyon

Prematüre bebekler (postmenstrüel yaş* <36 hafta) için bir doz tavsiyesi sağlayan veri halihazırda mevcut değildir.

Ciddi böbrek yetmezliği

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

Nöropsikiyatrik olaylar

Oseltamivirin influenzalı hastalarda, özellikle çocuklarda ve ergenlerde uygulanması sırasında nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Nöropsikiyatrik olaylar oseltamivir kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır. Hastalar davranış değişiklikleri için yakından izlenmeli ve tedaviye devam etmenin yararları ve riskleri her hasta için dikkatlice değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Sorbitol: 13 g'lık bir şişe CYOVEL oral süspansiyon tozu 11,17 g sorbitol içerir. Günde iki kez uygulanan ve herbiri 45 mg oseltamivir içeren dozlar toplam 2,6 g sorbitol içerir. Bu miktar, kalıtsal fruktoz intoleransı olan kişiler için önerilen maksimum günlük sorbitol limitinin üzerindedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sorbitol, hafif derecede laksatif etkisi olabilir. Kalori değeri 2,6 kcal/g sorbitol'dür.

Sodyum: 13 g'lık bir şişe CYOVEL oral süspansiyon tozu 58,88 mg sodyum içerir. Bu durum,

kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Faz III tedavi ve profilaksi klinik çalışmalarında oseltamivir, ACE-inhibitörleri (enalapril, kaptopril), tiazid diüretikleri (bendrofluazid), antibiyotikler (penisilin, sefalosporin, azitromisin, eritromisin, doksisisiklin), H₂-reseptör blokörleri (ranitidin, simetidin), beta blokörler (propranolol), ksantinler (teofilin), sempatomimetikler (psödoefedrin), opioidler (kodein), kortikosteroidler, inhale bronkodilatörler ve analjezikler (aspirin, ibuprofen ve parasetamol) gibi sık kullanılan ilaçlarla uygulanmıştır. Oseltamivirin bu bileşiklerle birlikte uygulanması sonucu advers olay profilinde veya sıklığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

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

Renal eliminasyon

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

Probenesid

Böbrekte anyonik tübüler sekresyonun azalmasından dolayı, probenesid ile birlikte kullanım sonucunda aktif metabolit konsantrasyonu yaklaşık 2 kat artar. Ancak aktif metabolitin geniş güvenlik sınırına bağlı olarak, probenesid ile birlikte kullanım sırasında renal fonksiyonları normal olanlarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Amoksisilin

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

İlave bilgiler

Parasetamol, asetik salisilik asit, simetidin, antiasitler (magnezyum ve alüminyum hidroksitler ve kalsiyum karbonatlar), rimantadin veya varfarin (varfarin üzerinde stabil ve influenza enfeksiyonu olmayan hastalarda) ile birlikte kullanıldığında oseltamivir veya majör metaboliti arasında hiçbir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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

Laktasyon dönemi

Emziren sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oseltamivir'in ve aktif metabolitinin sütle atıldığını göstermektedir. Oseltamivir'in insan sütüyle atıldığına ilişkin ise çok sınırlı veri mevcuttur. Bu sınırlı veriler, oseltamivir ve aktif metabolitinin anne sütünde saptandığını göstermektedir. Ancak, süte saptanan seviyeler çok düşüktür ve bu sebeple bebeğe terapötik dozun altında bir miktarın geçmesi beklenir. Dolaşımdaki influenza virüsü suşunun patojenisitesi ve emziren annenin altta yatan durumu dikkate alınarak emziren anneler için belirgin potansiyel yararının olduğu durumlarda, oseltamivir uygulanması düşünülebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Oseltamivirin güvenlik profili, klinik çalışmalarda, influenzanın tedavisi için oseltamivir veya plasebo alan 6049 yetişkin veya adolesan ve 1473 pediyatrik hasta ile influenzanın profilaksisi için oseltamivir veya plasebo alan/tedavi görmeyen 3990 yetişkin veya adolesan ve 253 pediyatrik hastanın verilerine dayanmaktadır. Buna ek olarak, immün yetmezliği olan 245 hasta (7 adolesan ve 39 çocuk dahil) influenza tedavisi için oseltamivir almış ve immün yetmezliği olan 475 hasta (10'u oseltamivir, 8'i plasebo kullanan 18 pediyatrik hasta dahil) influenza profilaksisi için oseltamivir veya plasebo almıştır.

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

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

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$). Advers etkiler klinik çalışmalardan havuzlanmış analizlere göre tablolarda uygun kategorilere eklenmiştir. Her bir sıklık grubunda advers etkiler azalan ciddiyet sırasıyla listelenmiştir.

Yetişkin ve adolesanlarda influenzanın tedavisi ve önlenmesinde:

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

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

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

Sistem Organ Sınıfı	<u>Yasanma Sıklığına Göre Advers Etkiler</u>			
	<u>Cok yaygın</u>	<u>Yaygın</u>	<u>Yaygın olmayan</u>	<u>Sevrek</u>

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

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

Çocuklarda influenzanın tedavisi ve önlenmesinde:

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

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

Sistem Organ Sınıfı	Yaşanma Sıklığına Göre Advers Etkiler			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Otitis media		
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı		
Göz hastalıkları		Konjunktivit (göz kızarması, çapaklanması ve gözde ağrı da dahil)		
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak ağrısı	Timpanik membran bozukluğu	

Solunum, ve göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük, nazal konjesyon	Rinore		
Gastrointestinal hastalıklar	Kusma	Abdominal ağrı (üst abdominal ağrı da dahil), dispepsi, bulantı		
Deri ve subkütan doku hastalıkları			Dermatit (alerjik ve atopik dermatit de dahil)	

Aşağıda seçilen ciddi advers etkilere ait açıklamalar sunulmaktadır.

Psikiyatrik hastalıklar/Sinir sistemi hastalıkları

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

Pazarlama sonrası oseltamivir tedavisi sırasında, birkaç vakada kaza ile yaralanmaya veya ölümle sonuçlanan, konvülsiyonlar ve deliryum (değişen bilinç düzeyi, konfüzyon, anormal davranışlar, delüzyonlar, halüsinasyonlar, ajitasyon, anksiyete, kabuslar gibi belirtileri içeren) raporlanmıştır. Bu olaylar özellikle pediatrik ve adolesan hastalarda ve sıklıkla birdenbire başlayıp süratle düzelen olaylar olarak rapor edilmiştir. Oseltamivirin bu tip olaylara katkısı bilinmemektedir. Bu çeşit nöropsikiyatrik olaylar oseltamivir kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır.

Hepato-bilier hastalıklar

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

Diğer özel popülasyonlar:

Pediyatrik popülasyon (bir yaşından küçük çocuklar):

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

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

hakkında mevcut güvenilirlik verileri, bir yaştan altındaki çocuklardaki güvenilirlik profilinin bir yaştan ve bir yaştan büyük olan çocuklarda ispatlanmış güvenilirlik profili ile benzer olduğu fikrini vermektedir.

Geriyatrik popölasyon ve kronik kalp ve/veya solunum yetersizliği olan hastalar:

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

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar:

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda influenza tedavisi, oseltamivirin standart doz veya yüksek doz rejimlerini (çift doz veya üçlü doz) alan iki çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Oseltamivirin bu çalışmada gözlenen güvenilirlik profili, oseltamivirin tüm yaş gruplarında immün yetmezliği olmayan hastalarda (başkaca sağlıklı hastalar veya “risk altındaki” hastalar [örneğin, respiratuar ve/veya kardiyak komorbiditeleri olanlar]) influenza tedavisi için uygulandığı önceki klinik çalışmalarda gözlenenle tutarlıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda en sık bildirilen yan etki kusmadır (%28).

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası dönemde oseltamivir ile ilgili doz aşımı deneyimleri raporlanmıştır. Bu vakaların çoğunluğunda, herhangi bir advers ilaç etkisi raporlanmamıştır. Doz aşımı sonrası raporlanan advers ilaç etkileri, oseltamivirin önerilen terapötik dozlarında görülen ve Bölüm 4.8’de tanımlanan istenmeyen etkilerle yapısı ve dağılımı yönünden benzerdir.

Bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

Pediyatrik popölasyon

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antiviraller, doğrudan etkili antiviraller, nöraminidaz inhibitörleri
ATC kodu: J05AH02

Etki mekanizması

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

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

Oseltamivirin antiviral etkililiği, sağlıklı gönüllülerdeki deneysel çalışmalarla influenza A ve B için desteklenmiştir.

Oseltamivirin nöroaminidaz enzim IC50 değerleri klinik olarak izole edilen influenza A için 0,1 nM ila 1,3 nM arasındadır, influenza B için 2,6 nM'dir. İnfluenza B için yüksek IC50 değerleri (ortalama 8,5 nM) yayınlanmış çalışmalarda gözlenmiştir.

Klinik çalışmalar

İnfluenza enfeksiyonunun tedavisi

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

Yetişkinler ve 13 yaşın üzerindeki adolesanlar:

Hastalar, 36 saat içinde belirtilerinin başladığını bildirenler arasından, ateşleri $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ olan ve en az bir solunumsal semptom (öksürük, nazal semptomlar veya boğaz ağrısı) ve en az bir sistemik semptom (miyalji, titreme/terleme, bitkinlik, yorgunluk veya baş ağrısı) eşlik edenlerden seçilmiştir. Tedavi çalışmalarına katılan tüm influenza pozitif yetişkin ve adolesanların (N = 2.413) toplu analizinde, beş gün boyunca günde iki kez uygulanan 75 mg oseltamivir, influenza hastalığının ortalama süresini 1 gün azaltarak 4,2 güne (%95 GA (güven aralığı) 4,0 – 4,4 gün; $p \leq 0,0001$) düşürmüştür; placebo grubunda bu rakam 5,2 gündür (%95 GA 4,9 – 5,5 gün).

Antibiyotiklerle tedavi edilen alt solunum yolu komplikasyonları (bilhassa bronşit) gelişen

deneklerin oranı, plasebo grubunda %12,7 (135/1063) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %8,6'ya (116/1350) düşmüştür (p = 0,0012).

Yüksek risk popülasyonlarında influenzanın tedavisi:

Beş gün boyunca günde iki kez 75 mg oseltamivir alan yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) ve kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olan olgularda influenza hastalığının ortalama süresi anlamlı ölçüde düşmemiştir. Ateşin toplam süresi oseltamivir grubunda bir gün azalmıştır. İnfluenza-pozitif yaşlılarda, alt solunum yolu komplikasyonlarının (bilhassa bronşit) insidansı antibiyotiklerle tedavi edilen plasebo grubunda %19 (52/268) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %12'ye (29/250) düşmüştür (p = 0,0156).

Kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olan influenza-pozitif hastalarda, antibiyotiklerle tedavi edilen alt solunum yolu komplikasyonlarının (bilhassa bronşit) kombine insidansı, plasebo grubunda %17 (22/133) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %14 (16/118) olmuştur (p = 0,5976).

Gebelikte influenzanın tedavisi:

Oseltamivirin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır, ancak pazarlama sonrası ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, bu hasta popülasyonu için mevcut doz rejiminin morbidite/mortalite açısından uygun olduğunu göstermektedir. Farmakokinetik çalışmalar aktif metabolite düşük maruziyeti göstermektedir ancak influenza tedavisi veya profilaksisi için gebe kadınlarda dozun ayarlanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Çocuklarda influenzanın tedavisi:

Ateşi ($\geq 37,8$ °C) ve öksürüğü veya nezlesi olan 1 ila 12 yaşlarındaki (ortalama yaş 5,3) sağlıklı çocuklarda (%65 influenza-pozitif) yapılan bir çalışmada influenza-pozitif hastaların %67'si influenza A ve %33'ü influenza B ile enfekte olmuştur. Oseltamivir tedavisi belirtilerin başlamasından sonraki 48 saat içinde başlamıştır ve hastalıktan iyileşme süresini (normal sağlığa ve aktiviteye geri dönüş, ateş, öksürük ve nezlenin hafiflemesi) anlamlı ölçüde, plaseboya nazaran yaklaşık 1,5 gün düşmüştür (%95 GA 0,6 – 2,2 gün; p < 0,0001). Oseltamivir, akut otitis media insidansını, plasebo grubunda görülen %26,5'tan (53/200), oseltamivir ile tedavi edilen çocuklarda %16'ya (29/183) düşürmüştür (p = 0,013).

İkinci çalışma, %53,6'sı influenza-pozitif olan, 6 ila 12 yaşlarındaki 334 astımlı çocukta tamamlanmıştır. Oseltamivir ile tedavi edilen grupta ortalama hastalık süresi anlamlı ölçüde düşmemiştir. 6. günden itibaren (tedavinin son günü), FEV₁ (zorlu ekspiratuvar volüm), plasebo kolunda %4,7 iken, oseltamivir ile tedavi edilen grupta %10,8'e yükselmiştir (p = 0,0148).

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

İnfluenza B enfeksiyonunun tedavisi:

Toplam olarak, influenza-pozitif popülasyonun %15'i influenza B ile enfekte olmuştur; çalışmalardaki oranlar %1 ila 33 arasındadır. İnfluenza B ile enfekte olan olgularda ortalama hastalık süresi tedavi grupları arasında anlamlı ölçüde değişiklik göstermemiştir. Analiz için tüm çalışmalardan alınan İnfluenza B ile enfekte olmuş 504 olgunun verileri toplanmıştır. Oseltamivir tüm semptomların hafifleme süresini 0,7 gün (%95 GA 0,1 – 1,6 gün; p =

0,022), öksürük, ateş ($\geq 37,8$ °C) ve nezlenin süresini ise bir gün azaltmıştır (%95 GA 0,4 – 1,7 gün; $p < 0,001$).

İmmün yetmezliği olan hastalarda influenza tedavisi:

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

Yetişkinler ve adolesanlar için semptomların düzelmesine kadar geçen medyan süre (TTRS) standart doz grubu (103,4 saat [%95 GA 75,4-122,7]) ve çift doz grubu (107,2 saat [%95 GA 63,9-140]) arasında benzerdir. Çocuklar için TTRS değişkendir ve yorum, küçük örneklem büyüklüğü ile sınırlıdır. İkincil enfeksiyonların görüldüğü hastaların oranı standart doz grubu ve çift doz grubunda benzerdir (%5,1'e karşı %8,2). Adolesanlar ve çocuklar için, standart doz grubundan yalnızca bir hasta (bir ergen) ikincil bir enfeksiyon (bakteriyel sinüzit) yaşamıştır.

Viral bulaşma süresine bağlı olarak 5 ila 20 günlük adaptif bir dozlama periyodu için standart (günde iki kez 75 mg veya ağırlık ayarlı) ve üçlü doz (225 mg veya günde iki kez ağırlık ayarlı doz) oseltamivir alan bağışıklık sistemi aşırı derecede baskılanmış çocuklarda (≤ 12 yaş, $n = 30$) bir farmakokinetik ve farmakodinamik çalışma yürütülmüştür (ortalama tedavi süresi: 9 gün). Standart doz grubundaki hiçbir hasta bakteriyel enfeksiyon bildirmemiş, üçlü doz grubundaki 2 hasta ikincil bakteriyel enfeksiyon (bronşit ve sinüzit) bildirmiştir.

İnfluenzanın önlenmesi:

Doğal olarak ortaya çıkan influenza hastalığının önlenmesinde oseltamivirin etkililiği evlerdeki maruziyet sonrası önleme çalışmasında ve iki mevsimsel önleme çalışmasında gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar için primer etkililik parametresi laboratuvar tarafından doğrulanmış influenzanın insidansıdır. Influenza epidemisinin virölansı öngörülemez ve bölgeye ve mevsime göre değişir. Bu sebeple, bir influenza hastalığı vakasını önlemek için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı (NNT) da değişir.

Maruziyet sonrası önleme:

Bir indeks influenza vakası ile temasta olan kişilerde (%12,6 influenzaya karşı aşılanmış) yapılan bir çalışmada, indeks influenza vakasında semptomların başlamasından sonraki 2 gün içinde, günde bir kez 75 mg oseltamivir uygulamasına başlanmış ve 7 gün devam edilmiştir. 377 indeks vakanın 163'ünde influenza doğrulanmıştır. Oseltamivir, doğrulanmış influenza vakaları ile temasta olan kişilerde görülen klinik influenza insidansını anlamlı ölçüde düşürmüştür; plasebo grubunda 24/200 (%12) iken oseltamivir grubunda 2/205 (%1) olmuştur (%92 düşüş [%95 GA 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). Gerçek influenza vakaları ile temasta olan kişilerde tedavi edilmesi gereken kişi sayısı (NNT) 10 (%95 GA 9 – 12) ve indeks vakasındaki enfeksiyon durumundan bağımsız olarak tüm popülasyonda (ITT) 16 (%95 GA 15 – 19) olmuştur.

Doğal olarak ortaya çıkan influenza hastalığını önlemede oseltamivirin etkililiği, yetişkin, adolesan ve 1-12 yaş aralığındaki çocukların dahil edildiği evlerdeki maruziyet sonrası önleme çalışmasında hem indeks vaka hem de aile temas kişileri olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada primer etkililik parametresi, evlerdeki laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansıdır. Oseltamivir profilaksisi 10 gün sürmüştür. Toplam popülasyonda, evlerdeki laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansı düşmüştür; önleme almayanlarda %20 (27/136) iken önleme alanlarda %7 (10/135) olmuştur (%62,7 düşüş [%95 GA 26,0 – 81,2; p = 0,0042]). Evlerdeki influenza ile enfekte indeks vakalarda, influenza insidansı önleme almayanlarda %26 (23/89) iken önleme alanlarda %11'e (9/84) düşmüştür (% 58,5 düşüş [%95 GA 15,6 – 79,6; p = 0,0114]).

1 ila 12 yaşlarındaki çocukların alt grup analizine göre, çocuklarda laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansı anlamlı ölçüde düşmüştür; önleme almayanlarda %19 (21/111) iken önleme alanlarda %7 (7/104) olmuştur (%64,4 düşüş [%95 GA 15,8 – 85,0; p = 0,0188]). Başlangıçta virüs yaymayan çocuklarda laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı düşmüştür; önleme almayanlarda %21 (15/70) iken önleme alanlarda %4 (2/47) olmuştur (%80,1 düşüş [%95 GA 22,0 – 94,9; p = 0,0206]). Total pediatrik popülasyon için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı (NNT) tüm popülasyonda (ITT) ve enfekte indeks vakaların temas ettiği pediatrik kişilerde (ITTII) sırasıyla 9 (%95 GA 7 – 24) ve 8'dir (%95 GA 6, üst limit belli değil).

Bir pandemi sırasında 1 yaşından küçük bebeklerde influenzanın maruziyet sonrası önlenmesi: 0-12 aylık çocukların bir influenza pandemisi sırasında korunması, kontrollü klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Maruziyet simülasyon detayları için bkz. Bölüm 5.2.

Toplulukta influenza epidemisi sırasında önleme:

İnfluenza salgını esnasında, aşı olmamış ve sağlıklı yetişkinlerde yapılan iki çalışmanın toplu analizinde, 6 hafta boyunca günde bir kez verilen 75 mg oseltamivir klinik influenza hastalığı insidansını anlamlı ölçüde azaltmıştır; plasebo grupta 25/519 (%4,8) iken oseltamivir grubunda 6/520 (%1,2) olmuştur (%76 düşüş [%95 GA 1,6 – 5,7; p = 0,0006]). Bu çalışmadaki tedavi gereken kişi sayısı 28 (%95 GA 24 – 50) olmuştur.

Huzurevinde bakılan yaşlılarla yapılan bir çalışmada katılımcıların %80'i çalışma döneminde aşılanmıştır ve 6 hafta boyunca günde bir kere oseltamivir 75 mg verilmiştir; klinik influenza hastalığı insidansı anlamlı ölçüde azalmıştır. Plasebo grubunda 12/272 (%4,4) iken oseltamivir grubunda 1/276 (%0,4) olmuştur (%92 düşüş [%95 GA 1,5 – 6,6; p = 0,0015]). Bu çalışmadaki tedavi gereken hasta sayısı (NNT) 25'tir (%95 GA 23 – 62).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda influenzanın profilaksisi:

1-12 yaşlarındaki 18 çocuk dahil olmak üzere, 475 bağışıklık sistemi baskılanmış olguda (388 solid organ transplantasyonlu olgu [195 plasebo; 193 oseltamivir], 87 hemapoiyetik kök hücre transplantasyonlu olgu [43 plasebo; 44 oseltamivir], bağışıklık sistemi baskılayıcı diğer durumları olan hiçbir olgu bulunmamaktadır) influenzanın mevsimsel profilaksisi için çift-kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası, viral kültür ve/veya HAI (hemagglütinasyon inhibisyon) antikorlarında dört kat yükselme ile laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza vaka insidansıdır. Laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı, plasebo grubunda %2,9 (7/238) ve oseltamivir grubunda %2,1 (5/237)'dir (%95 GA -%2,3 – %4,1; p = 0,772).

Komplikasyon riskinin düşüşünü değerlendirmek için spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

Oseltamivirin rezistansı

Klinik çalışmalar: Klinik çalışmalarda, influenza virüsünün oseltamivire karşı duyarlılığında azalma riski veya direnç geliştirme riski incelenmiştir. Tedavi sırasında oseltamivire dirençli virus gelişimi, çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülmüştür; yetişkinlerde %1'den az ve 1 yaş altındaki bebeklerde %18'den azdır. Genel olarak oseltamivire dirençli virus taşıdığı tespit edilen çocuklar, oseltamivire duyarlı virüsü olanlara kıyasla virüsü daha uzun süre yaymışlardır. Buna karşın, oseltamivir tedavisi ile ortaya çıkan direnç tedavi cevabını etkilememiştir ve influenza semptomlarında uzamaya neden olmamıştır.

Oseltamivir ile tedavi edilen ve başka bir hastalığı olmayan yetişkin hastalarda yürütülen çalışmalardan elde edilen verilere kıyasla 10 gün süresince standart doz veya çift doz oseltamivir ile tedavi edilen immün yetmezliği olan yetişkin hastalarda genel olarak daha yüksek bir oseltamivir direnci insidansı gözlenmiştir [%14,5 standart doz grubunda (10/69) ve çift doz grubunda %2,7 ((2/74)]. Direnç gelişen yetişkin hastaların çoğunluğu nakil hastalarıdır (standart doz grubunda 8/10 hasta ve çift doz grubunda 2/2 hasta). Oseltamivire dirençli virüs görülen hastaların çoğu influenza tip A ile enfekte olup, uzun süreli viral bulaşma geçirmiştir. İki çalışmada oseltamivir ile tedavi edilen ve direnç açısından değerlendirilen immün yetmezliği olan çocuklarda (≤ 12 yaş) gözlenen oseltamivir direnci insidansı % 20,7 (6/29) olmuştur. Oseltamivire karşı tedaviyle ortaya çıkan direnç gösteren 6 immün yetmezliği olan çocuktan 3'ü standart doz ve 3'ü yüksek doz (çift veya üçlü doz) almıştır. Çoğunda akut lenfoid lösemi mevcuttur ve 5 yaşında ve/veya daha küçüktürler.

Klinik çalışmalarda oseltamivir direnç insidansı

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

*Tam genotipleme tüm çalışmalarda gerçekleştirilmemiştir.

İnfluenza Profilaksisi

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

Klinik ve gözlemsel veri:

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

Oseltamivir ile tedavi edilen hastalardan izole edilen oseltamivire dirençli virüsler ve influenza

virüsünün oseltamivire dirençli laboratuvar suşları, N1 ve N2 nöraminidazlarda mutasyonlar içermektedir. Direnç mutasyonları viral alt tipin özgü olmaya eğilimindedir 2007 yılından itibaren, mevsimsel H1N1 suşlarında dirençle bağlantılı H275Y mutasyonu yaygın hale gelmiştir. Oseltamivire duyarlılığın azalma oranı ve bu virüslerin prevalansı mevsimsel ve coğrafik olarak değişmektedir. 2008 yılında, H275Y, Avrupa’da mevcut H1N1 influenza izolatlarının %99’undan fazlasında bulunmuştur. 2009 yılı H1N1 influenza (“domuz gribi”), terapötik ve profilaktik rejimlerde nadiren raporlanan direnç vakaları haricinde, oseltamivire karşı neredeyse eşit dağılmış bir şekilde duyarlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oseltamivir, oseltamivir fosfatın (ön ilaç) oral uygulamasının ardından gastrointestinal sistemden hızla emilmekte ve esasen hepatik esterazlarla büyük oranda aktif metabolitine (oseltamivir karboksilat) dönüşmektedir. Oral dozun en az %75’i aktif metabolit olarak sistemik dolaşıma ulaşır. Ön ilaca maruziyet aktif metabolitin %5’inden azdır. Ön ilaç ve aktif metabolitin plazma konsantrasyonları dozla orantılıdır ve ilacın yiyeceklerle birlikte verilmesinden etkilenmemektedir.

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Emilen oseltamivir esas olarak (> %90) oseltamivir karboksilata dönüşerek atılır. Aktif metabolit daha ileri metabolizmaya uğramadan idrarla atılır. Oseltamivir karboksilatın pik plazma konsantrasyonları pek çok olguda 6 ila 10 saatlik yarılanma ömrü ile azalmaktadır. Aktif metabolit renal yolla tamamen atılır. Renal klerens (18,8 L/saat), glomerüler filtrasyon hızını (7,5 L/saat) aşmaktadır ve bu da glomerüler filtrasyonunun yanı sıra tübüler sekresyonun da olduğunu göstermektedir. Radyasyonla işaretlenmiş oral dozun %20’den azı feçesle atılmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik hastalar:

Yaşlı hastalar (65-78 yaş arası) ile karşılaştırılabilir dozlarda CYOVEL verilen genç yetişkinler karşılaştırıldığında, yaşlı hastalarda kararlı durumdaki aktif metabolit konsantrasyonunun % 25-35 daha fazla olduğu görülmüştür. Yaşlı hastalarda ilacın yarılanma süreleri, genç yetişkinlerle yaklaşık aynı değerlerde bulunmuştur. İlaça maruziyet ve tolerans açısından, yaşlı hastalarda, orta şiddette veya ciddi renal yetmezlik kanıtı bulunmadıkça (kreatinin klerensi 60 mL/dak'ın altında değilse), doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalar:

1 yaş ve üstündeki bebekler ve çocuklar

Oseltamivirin farmakokinetiği 1-16 yaşındaki bebeklerde, çocuklarda ve adolesanlarda yapılan tek doz farmakokinetik çalışmalarında değerlendirilmiştir. Çoklu doz farmakokinetiği az sayıda çocuğun katıldığı bir klinik etkililik çalışmasında çalışılmıştır. Verilen mg/kg doz için küçük çocukların, daha düşük maruziyete neden olacak şekilde, ön ilacı ve aktif metaboliti, yetişkinlere göre daha hızlı elimine ettiği görülmüştür. 2 mg/kg'lık doz verilen çocuklar ile 75 mg'lık (yaklaşık 1 mg/kg) tek kapsül alan yetişkinler karşılaştırıldığında, karşılaştırılabilir oseltamivir karboksilat konsantrasyonları gözlenmiştir. 12 yaş veya üstündeki çocuklarda ve adolesanlarda oseltamivirin farmakokinetiği, yetişkinlerde gözlenen ile benzerdir.

Pandemi sırasında yenidoğanlar ve 1 yaşından küçük bebeklerde influenzanın önlenmesi

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

Yenidoğanlar ve 1 yaşından küçük bebekler

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

halihazırda mevcut veri bulunmamaktadır. 12 yaş altı çocuklarda influenza epidemisi sırasında önlem ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır.

Gebeler

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Preklinik veriler, gerçekleştirilen klasik güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmaları baz alındığında insanlar için herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır. Konvansiyonel rodent (kemirgen) karsinogenesisite çalışmalarının bulgularına göre, kullanılan rodent türleri için tipik olan bazı tümörlerin insidansında doza bağlı bir artış eğilimi vardır. Bu bulgular, maruziyet sınırları insanda kullanımda beklenen maruziyetle bağlantılı olarak dikkate alındığında, benimsenen terapötik endikasyonlarda oseltamivirin fayda-riskini değiştirmemektedir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda sırasıyla maksimum 1500 mg/kg/gün ve 500 mg/kg/gün dozlarında teratoloji çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Fetal gelişim üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Maksimum 1500 mg/kg/gün dozu ile sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir fertilité çalışmasında her iki cinsiyet için de herhangi bir advers reaksiyon ortaya konmamıştır. Prenatal ve postnatal sıçan çalışmalarında, 1500 mg/kg/gün dozunda doğumlarda gecikme kaydedilmiştir: İnsan maruziyeti ve sıçanlardaki maksimum etki görülmeyen doz (500 mg/kg/gün) arasındaki güvenlik sınırı sırasıyla oseltamivir için 480 katı ve aktif metabolit için 44 katıdır. Sıçanlardaki ve tavşanlardaki fetal maruziyet anne sıçan maruziyetinin yaklaşık %15 ila 20'sini teşkil etmiştir.

Emziren sıçanlarda oseltamivir ve aktif metabolit süte geçmiştir. Oseltamivirin veya aktif metabolitinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlara ait verilerin ekstrapolasyonu, ilgili bileşikler için sırasıyla 0,01 mg/gün ve 0,3 mg/gün'lük tahminler ortaya koymaktadır.

Kobaylarda gerçekleştirilen bir "maksimizasyon" çalışmasında, oseltamivire karşı bir deri hassasiyeti potansiyeli tespit edilmiştir. Formüle edilmemiş etkin madde ile tedavi edilen hayvanların yaklaşık %50'sinde maruz bırakılan hayvanların tespitini takiben eritema görülmüştür. Tavşanların gözlerinde geri dönüşümlü iritasyon tespit edilmiştir.

Oseltamivir fosfat tuzunun çok yüksek oral tek dozları, test edilen en yüksek dozuna kadar (1310 mg/kg), yetişkin sıçanlarda hiçbir reaksiyona sahip değilken, bu dozlar 7 günlük juvenil sıçan yavrularında, ölüm dahil, toksisiteler ile sonuçlanmıştır. Bu reaksiyonlar 657 mg/kg ve daha yüksek dozlarda görülmüştür.

Kronik tedaviyi takiben dahil olmak üzere, 500 mg/kg dozda (7. ve 21. günler arasında post partum uygulanan 500 mg/kg/gün), hiçbir advers reaksiyon görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sorbitol (E420),
Titanyum dioksit (E 171),
Sodyum benzoat (E 211),
Ksantan zmkı (E 415),
Monosodyum sitrat,
Sukraloz,
Tutti frutti aroması.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Sulandırdıktan sonra: 10 gün (25° C'nin altındaki oda sıcaklığında),
17 gün (2°C-8°C'de buzdolabında).

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Sulandırılmış ürünün saklanması için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

13 g oral süspansiyon kuru tozu içeren, sulandırıldıktan sonra 65 mL süspansiyon veren, 100 mL'lik amber renkli cam şişe, beyaz propilen çocuk kilidi kapağı, 5 mL'lik plastik şırınga ve 55 mL'lik plastik ölçek kabı ile karton kutuda.

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

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

Yalnızca paketin içinden çıkan şırınga kullanılmalıdır.

1. Ağzı kapalı şişeye tozlar serbest hale gelinceye kadar birkaç kez hafifçe vurunuz.
2. Ölçülü kabı (ölçülü kap şişenin üzerinde mevcuttur) işaretli dolum çizgisine kadar doldurarak 55 mL içme suyu ölçünüz.
3. 55 mL içme suyunu şişeye ekleyiniz ve şişenin ağzını kapatarak ağzı kapalı şişeyi 15 saniye iyice çalkalayınız.
4. Şişenin kapağını kaldırınız ve şırıngayı içeriye itiniz.

Kullanma Talimatı ve oral doz şırıngası hastaya verilmelidir. Şişe etiketine sulandırılmış süspansiyonun son kullanma tarihini yazmanız tavsiye edilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve

‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2024/248

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2024

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ