

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oseltamivir Stada, 30 mg, kapsułki, twarde

Oseltamivir Stada, 45 mg, kapsułki, twarde

Oseltamivir Stada, 75 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oseltamivir Stada, 30 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 30 mg oseltamiwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Oseltamivir Stada, 45 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 45 mg oseltamiwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Oseltamivir Stada, 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

Oseltamivir Stada, 30 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka żelatynowa twarda 30 mg (rozmiar „4”) składa się z jasnożółtego, nieprzezroczystego korpusu z czarnym paskiem, z nadrukiem „M” i jasnożółtego, nieprzezroczystego wieczka z nadrukiem „30 mg”.

Oseltamivir Stada, 45 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka żelatynowa twarda 45 mg (rozmiar „4”) składa się z szarego, nieprzezroczystego korpusu z czarnym paskiem, z nadrukiem „M” i szarego, nieprzezroczystego wieczka z nadrukiem „45 mg”.

Oseltamivir Stada, 75 mg, kapsułki, twarde

Kapsułka żelatynowa twarda 75 mg (rozmiar „2”) składa się z szarego, nieprzezroczystego korpusu z czarnym paskiem, z nadrukiem „M” i jasnożółtego, nieprzezroczystego wieczka z nadrukiem „75 mg”

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt leczniczy Oseltamivir Stada 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 produktu leczniczego Oseltamivir Stada 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.

- Produkt leczniczy Oseltamivir Stada jest wskazany do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Oseltamivir Stada nie zastępuje szczepienia przeciw grypie

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

Produkt leczniczy Oseltamivir Stada w postaci kapsułek twardych i oseltamiwir w postaci zawiesiny to postaci biorównoważne. Dawkę 75 mg można podać jako:

- jedna kapsułka o mocy 75 mg lub
- jedna kapsułka o mocy 30 mg i jedna kapsułka o mocy 45 mg lub
- jedna dawka 30 mg i jedna dawka 45 mg zawiesiny.

Fabrycznie wytwarzany oseltamiwir 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 oraz 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 *Szczególne populacje pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

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

Profilaktyka po ekspozycji na 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.

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

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu 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 więcej dostępny jest produkt leczniczy Oseltamivir Stada w postaci kapsułek 30 mg, 45 mg i 75 mg oraz oseltamivir w postaci zawiesiny doustnej.

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

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 *Szczególne populacje pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

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

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Oseltamivir Stada 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.

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

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

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest dzieci poniżej 36. tygodnia 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 mc. raz na dobę	3 mg/kg mc. raz na dobę

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

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z 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 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 wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 12 lat i młodszych) z zaburzeniami czynności nerek, by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności redukcji dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanego lub ciężkiego zaburzenia czynności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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).

Produkt leczniczy Oseltamivir Stada nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Podawanie produktu leczniczego Oseltamivir Stada 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 produkt leczniczy Oseltamivir Stada. Produktu leczniczego Oseltamivir Stada 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 produktu leczniczego Oseltamivir Stada 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).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

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

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas terapii oseltamiwirem u pacjentów z grypą (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u osób z grypą, 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 mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 wydzielania w cewkach nerkowych, prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ekspozycji na aktywny metabolit oseltamiwiru.

Amoksycylina

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

Wydalanie przez nerki

Wystąpienie znaczących klinicznie interakcji, spowodowanych konkurencją o wydzielanie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielanie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir osobom przyjmującym jednocześnie wydalone 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 ciężkich wad wrodzonych, w tym wrodzonych wad serca. Duża liczba danych dotyczących ekspozycji na oseltamiwir kobiet w ciąży, uzyskanych ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir 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 grypę.

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

Stosowanie oseltamiwiru może być rozważane w czasie ciąży jeśli jest niezbędne i po rozważeniu dostępnych informacji o bezpieczeństwie i korzyściach (dane dotyczące korzyści ze stosowania dla kobiet w ciąży, patrz punkt 5.1 „Leczenie grypy u kobiet w ciąży”) oraz patogenności krążącego szczepu wirusa grypy.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczura, oseltamiwir oraz aktywny metabolit są wydzielane w mleku. Dane dotyczące dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące oseltamiwir oraz wydzielania oseltamiwiru do mleka matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle małe, że dawka u niemowlęcia karmionego piersią byłaby subterapeutyczna.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, patogenność krążącego wirusa grypy oraz chorobę zasadniczą kobiety karmiącej piersią, można rozważyć podawanie oseltamiwiru, jeśli istnieją istotne potencjalne korzyści dla karmiącej piersią matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku (ang. ARs – *Adverse Reactions*) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych działań 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 działaniami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe działania niepożądane leku (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii oseltamiwirem.

Do rzadkich, ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu należą: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczkę), obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia neuropsychiatryczne. (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 ($< 1/10\,000$). Działania 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 działania 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 oseltamiwiru w ramach profilaktyki (75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni) był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia, pomimo dłuższego czasu przyjmowania produktu w badaniach profilaktyki.

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

Klasyfikacja	Działania niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko

układów i narządów (ang. <i>System Organ Class, SOC</i>)				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, zakażenia 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	bezsenna	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			zwiększona 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 oseltamiwiru 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 działania niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania oseltamiwiru w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci [dawki 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 często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie ucha środkowego		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka		zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)		
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha	zaburzenia błony bębenkowej	
Zaburzenia układu oddechowego, 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 działań 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 leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali oseltamiwir 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 oseltamiwiru w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Inne szczególne populacje pacjentów

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) oseltamiwiru (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa oseltamiwiru obserwowany w tych badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym we wcześniejszych badaniach klinicznych, w których oseltamiwir podawano w leczeniu grypy pacjentom bez obniżonej odporności we wszystkich grupach wiekowych (pod innymi względami zdrowym pacjentom lub pacjentom „z grupy ryzyka” [tj. pacjentom ze współwystępowaniem chorób układu oddechowego i (lub) serca]). 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 oseltamiwirem

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Raporty dotyczące przedawkowania oseltamiwiru zgłaszano z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu produktu zawierającego oseltamiwir 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 oseltamiwiru 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 oseltamiwiru w postaci zawiesiny doustnej oraz podczas podawania oseltamiwiru 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 проникnięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

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 oraz 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, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenie oskrzeli) leczonych antybiotykami z 19%

(52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

U 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 FEV_1 wzrosła o 10,8% w grupie leczonej oseltamiwirem w porównaniu do 4,7% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0148$).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir 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 miękkich, pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT], pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek $\text{CD4}^+ < 500$ komórek/ mm^3 , 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 podwojoną dawkę (150 mg lub w przypadku dzieci dostosowaną do masy ciała) dwa razy na dobę (78 dorosłych pacjentów, 3 pacjentów z grupy młodzieży oraz 5 dzieci) oseltamiwiru.

Mediana czasu do ustąpienia objawów (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 podwojonej [107,2 godziny (95% CI 63,9-140,0)]. TTRS w grupie dzieci był zmienny, a interpretacja wyników jest ograniczona małą liczebnością próby. Odsetek dorosłych pacjentów z zakażeniami wtórnymi w grupie dawki standardowej i w grupie dawki podwojonej był porównywalny (8,2% 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 potrojoną dawką (225 mg lub dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę) oseltamiwiru przez adaptacyjny okres dawkowania od 5 do 20 dni w zależności od czasu trwania fazy rozsiewania wirusa (średni czas leczenia: 9 dni). U żadnego z pacjentów przyjmujących dawkę standardową i u 2 pacjentów w grupie przyjmującej dawkę potrojoną wystąpiło wtórne zakażenie bakteryjne (zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok).

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. 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 gripę, jest zmienna.

Profilaktyka po ekspozycji: Badanie osób (12,6% spośród nich było zaszczepione przeciw grypie), które kontaktowały się z chorym na gripę, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczynało się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na gripę i trwało przez siedem dni. Gripę potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. *index case*). Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na gripę 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 gripę 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 taką profilaktykę stosowała [redukcja o 58,5%, (95% przedział ufności 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$)].

Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku 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 miękkich (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 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 oseltamiviru 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 oseltamiwirem 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 oseltamiwiru w profilaktyce poekspozycyjnej (7 dni), w profilaktyce poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (10 dni) i sezonowej profilaktyce grypy (42 dni) u pacjentów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono oporności podczas 12 tygodni badania dotyczącego profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością.

Dane z badań klinicznych i obserwacji: W szczepach wirusów grypy typu A i B izolowanych od pacjentów 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%).

Metabolizm

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 wydzielanie 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 wydzielanie 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 oseltamiwiru 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 mc. 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym była u osób w starszym wieku (65 do 78 lat) o 25 do 35% wyższa w porównaniu z dorosłymi w wieku poniżej 65 lat, otrzymującymi porównywalne dawki 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).

Zaburzenia czynności 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.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Kobiety w ciąży

Zbiorcza analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że schemat dawkowania oseltamiwiru 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 oseltamiwiru 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. na dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc. na dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją nie działającą 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 na dobę i 0,3 mg na dobę.

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

Podczas gdy bardzo 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. na dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Oseltamivir Stada, 30 mg, kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki

Skrobia żelowana

Talk

Powidon K-30

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarat

Wieżko kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Korpus kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku

Szelak (E 904)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Oseltamivir Stada, 45 mg, kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki

Skrobia żelowana

Talk

Powidon K-30

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarat

Wieżko kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Korpus kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusze do nadruku

Szelak (E 904)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Oseltamivir Stada, 75 mg, kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki

Skrobia żelowana

Talk

Powidon K-30

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarat

Wieżko kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Korpus kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusze do nadruku

Szelak (E 904)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Oseltamivir Stada 30 mg kapsułki twarde

3 lata

Oseltamivir Stada 45 mg kapsułki twarde

3 lata

Oseltamivir Stada 75 mg kapsułki twarde
3 lata

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece
Okres ważności 10 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Warunki przechowywania zawiesiny przygotowanej w aptece, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania 10 kapsulek, twardych.

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

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

Produkt leczniczy przygotowujący bezpośrednio przed użyciem

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

Bardziej zaleca się sporządzanie produktu w aptece niż w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie „Przygotowanie postaci płynnej leku Oseltamivir Stada w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu leczniczego Oseltamivir Stada w postaci kapsulek.

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 zawiesiny w aptece

6 mg/mL zawiesina przygotowana w aptece z kapsulek

Dorośli, młodzież i niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze, którzy nie są w stanie połknąć kapsulek

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 kapsulek Oseltamivir Stada 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 dobową 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 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 dobową 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 zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (mL) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzaniu	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (mL) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzaniu
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 odmierzaniu	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (mL) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzaniu
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 Oseltamivir Stada (mg oseltamiviru)			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 kapsulek (450 mg)	10 kapsulek (450 mg)	15 kapsulek (450 mg)	74 mL
90 mL	Należy użyć kapsulek o innej mocy*	12 kapsulek (540 mg)	18 kapsulek (540 mg)	89 mL
100 mL	8 kapsulek (600 mg)	Należy użyć kapsulek o innej mocy*	20 kapsulek (600 mg)	98,5 mL
125 mL	10 kapsulek (750 mg)	Należy użyć kapsulek o innej mocy*	25 kapsulek (750 mg)	123,5 mL
137,5 mL	11 kapsulek (825 mg)	Należy użyć kapsulek o innej mocy*	Należy użyć kapsulek o innej mocy*	136 mL

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

Liczba kapsulek 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 kapsulek Oseltamivir Stada (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 mL	10 kapsulek (750 mg)	Należy użyć kapsulek o innej mocy*	25 kapsulek (750 mg)	123,5 mL
187,5 mL	15 kapsulek (1120 mg)	25 kapsulek (1120 mg)	Należy użyć kapsulek o innej mocy*	185 mL
250 mL	20 kapsulek (1500 mg)	Należy użyć kapsulek o innej mocy*	50 kapsulek (1500 mg)	246,5 mL
300 mL	24 kapsułki (1800 mg)	40 kapsulek (1800 mg)	60 kapsulek (1800 mg)	296 mL

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

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/mL zawiesiny z kapsulek Oseltamivir Stada:

1. Do szklanej zlewki odpowiednich rozmiarów wlać ustaloną ilość wody zawierającej benzoesanu sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący
2. Otworzyć ustaloną ilość kapsulek Oseltamivir Stada 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 Oseltamivir Stada, 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 kapsulek Oseltamivir Stada w aptece u pacjentów w wieku 1 roku lub więcej

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 *Szczególne populacje 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 (karmel) 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 kapsulek Oseltamivir Stada 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 Oseltamivir Stada (mg oseltamiviru)			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 Oseltamivir Stada (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 Oseltamivir Stada:

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 Oseltamivir Stada 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 Oseltamivir Stada, 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 kapsułek Oseltamivir Stada 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	1,5 mL dwa razy	1,5 mL raz na dobę	2,0 mL lub 3,0 mL

			na dobę	na dobę		
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 *Szczególne populacje 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 (karmel) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Przygotowanie w domu

Jeśli nie jest dostępny na rynku oseltamiwir w postaci zawiesiny doustnej, należy użyć zawiesiny przygotowanej w aptece z kapsułek Oseltamivir Stada (szczegółowe instrukcje przedstawiono powyżej). Jeśli nie jest dostępna gotowy oseltamiwir w postaci zawiesiny doustnej ani zawiesina przygotowywana w aptece, można przygotowywać zawiesinę Oseltamivir Stada 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, polewy do deserów (karmel). 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 Oseltamivir Stada obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie „Przygotowanie postaci płynnej leku Oseltamivir Stada w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Oseltamivir Stada, kapsułki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oseltamivir Stada, 30 mg, kapsułki twarde
Pozwolenie nr:

Oseltamivir Stada, 45 mg, kapsułki twarde
Pozwolenie nr:

Oseltamivir Stada, 75 mg, kapsułki twarde
Pozwolenie nr:

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO