CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viseltam, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 98,50 mg oseltamiwiru fosforanu, co odpowiada 75 mg oseltamiwiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 22,50 mg izomaltu (E 953).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Białe lub białawe tabletki powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe, o średnicy 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy
U osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, o masie ciała większej niż 40 kg, 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. Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A (patrz punkt. 5.1).

Zapobieganie grypie
- Zapobieganie po ekspozycji u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, o masie ciała większej niż 40 kg, po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.

- Właściwe stosowanie produktu leczniczego Viseltam 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 dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, o masie ciała większej niż 40 kg.

Produkt leczniczy Viseltam nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorosłym, młodzieży i dzieciom w wieku powyżej 6 lat, o masie ciała większej niż 40 kg, którzy mają trudności w połykaniu tabletek, zaleca się podawanie odpowiedniej dawki oseltamiwiru w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Dorośli oraz młodzież w wieku 13 lat i więcej

Leczenie: Dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 13 lat i więcej, zalecana dawka doustna 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: Dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 13 lat i więcej, zalecaną dawką w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną jest 75 mg oseltamiwiru 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 w wieku powyżej 6 lat do 12 lat

Leczenie: Zaleca się następujące dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 6 lat, o masie ciała większej niż 40 kg:

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 dzieci (w wieku > 6 lat) 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 oseltamiwiru w profilaktyce po ekspozycji na wirus:

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

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

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
Nie należy stosować oseltamiwiru w dawce 75 mg u osób z zaburzeniem czynności nerek o klirensie kreatyniny poniżej 60 (mL/min).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczna redukcja 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 i 5.1). Nie jest wymagane dostosowanie dawki. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni po wystąpieniu objawów grypy.

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

Sposób podawania
Podanie doustne.
Pacjenci, którzy nie są w stanie połykać tabletek, 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 Viseltam nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Podawanie produktu leczniczego Viseltam 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 Viseltam. Produkt leczniczy Viseltam należy 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 Viseltam powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na oseltamiwir.

Ciężkie choroby współistniejące
Nie ma dostępnych informacji o bezpieczeństwie i skuteczności oseltamiwiru u osób z chorobami 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 oseltamiwiru dla wcześniaków (< 36 tygodni wieku postkoncepcyjnego).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek
W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek występujących 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 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).

Produkt leczniczy zawiera 22,50 mg izomaltu (E 953). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

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 konkurowaniem 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 wydalane tą samą drogą substancje o wąskim marginesie terapeutycznym (np. chlorpropamid, metotreksat, fenylobutazon).

Dodatkowe informacje
Nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych oseltamiwiru, ani jego głównych metabolitów podczas jednoczesnego podawania z paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenkami magnezu i glinu, węglanem wapnia), rymantadyną lub warfaryną (u osób stabilnych leczonych warfaryną i nie chorujących na grypę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Grypa wiąże się z niekorzystnym wpływem na ciążę i płód oraz ryzykiem powstania 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/noworodka.

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

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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Ogólny profil bezpieczeństwa oseltamiwiru oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży oraz 1473 dzieci leczonych oseltamiwirem lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży oraz 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, z pośród których 10 otrzymywało oseltamiwir a 8 placebo) otrzymywało oseltamiwir lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi osteltamiwiru (ang. *Adverse Reactions*, ARs) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych działań niepożądanych była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe działania niepożądane 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 żółtaczka), 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
Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zamieszczono zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane są kwalifikowane do odpowiedniej kategorii w tabelach odpowiednio do łącznej analizy danych z badań klinicznych.

Leczenie i zapobieganie grypie u dorosłych i młodzieży
Tabela 1 przedstawia najczęstsze działania niepożądane 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 oseltamiwiru w badaniach dotyczących 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 układów i narządów	Działania niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita,		

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**
		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, omamy, koszmary senne, samookaleczenie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenność	zmieniony poziom świadomości, drgawki	
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca	
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, zaburzenia czynności 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 chorób współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat z astmą oskrzelową). 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 zgłaszanie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane zgodne 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 omamami, majaczeniami i zmianami behawioralnymi, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w przypadku zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu u pacjentów z grypą, 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. Zdarzenia te występowały i ustępowały nagle oraz szybko, a 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) zaburzenia czynności 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 postkoncepcyjnym 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 produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u dzieci w wieku 1 roku i starszych.

Osoby starsze i osoby z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego
Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych i (lub) młodzieży bez chorób 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 chorób współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością
Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością oceniano w dwóch badaniach z użyciem dawki standardowej lub dużej dawki (dawka podwojona lub dawka potrojona) oseltamiwiru (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa oseltamiwir 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 oseltamiwiru.

Dzieci z astmą oskrzelową
Profil działań niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez chorób współistniejących.

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

4.9 Przedawkowanie

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

Działania 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 wniknięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

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

Aktywność przeciwwirusowa oseltamiwiru wobec grypy A i B została poparta wynikami badań nad doświadczalnym narażeniem na zakażenie zdrowych ochotników.

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

Badania kliniczne

Leczenie zakażenia grypą

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

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

Dorośli oraz młodzież w wieku 13 lat i więcej: Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę ≥ 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 (bóle 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 ≤ 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 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u pacjentów 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 podeszłym wieku, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami, z 19% (52/268) w grupie placebo do 12 % (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem (p = 0,0156).

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

Leczenie grypy u kobiet w ciąży: Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją natomiast dane pochodzące z badań po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego oseltamiwir 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 (≥ 37,8°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 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.

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 (≥ 37,8° 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 miąższowych, pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT], pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek 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 (ang. *time to resolution of symptoms*, TTRS) u dorosłych i młodzieży była podobna pomiędzy grupą dawki standardowej [103,4 godziny (95% CI 75,4-122,7)] a grupą dawki podwojonej [107,2 godziny (95% CI 63,9-140,0)]. TTRS w grupie dzieci był zmienny, a interpretacja wyników jest ograniczona małą liczebnością próby. Odsetek dorosłych pacjentów z zakażeniami wtórnymi w grupie dawki standardowej i w grupie dawki podwojonej był porównywalny (8,2% 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 (ang. *number needed to treat*, NNT), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na grypę, jest zmienna.

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

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W populacji tej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników z 20% (27/136) w grupie nie otrzymującej 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% (28/89) w grupie nie otrzymującej leczenie profilaktycznego do 11% (9/84) w grupie, która taka profilaktykę stosowała [redukcja o 58,5%, (95% przedział ufności 15,6-79,6; p=0.0114)].
Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat wykazała znaczące zmniejszenie występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy z 19% (21/111) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 7% (7/104) w grupie stosującej profilaktykę (redukcja o 64,4%, [95% przedział ufności 15,8-85,0]; p=0,0188). Wśród dzieci, które nie wydzielały wirusa na początku badania, częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy zmniejszyła się z 21% (15/70) w grupie nie otrzymującej 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 miąższowych [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 oseltamiwiru przez 10 dni [14,5% (10/69) w grupie dawki standardowej i 2,7% (2/74) w grupie dawki podwojonej] w porównaniu z danymi z badań z udziałem zdrowych pod innymi względami pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych oseltamiwirem. Większość dorosłych pacjentów, u których rozwinęła się oporność byli to biorcy przeszczepów (8/10 pacjentów w grupie dawki standardowej i 2/2 pacjentów w grupie dawki podwojonej). Większość pacjentów z wirusem opornym na oseltamiwir było zakażonych grypą typu A i występował u nich wydłużony okres rozsiewania wirusa.

Częstość występowania oporności na oseltamiwir zaobserwowana 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 oseltamiwir 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 wydala się z kałem.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Farmakokinetykę, farmakodynamikę i profil bezpieczeństwa oseltamiwiru oceniono w dwóch niekontrolowanych badaniach otwartych obejmujących zarażone grypą dzieci w wieku poniżej 1 roku (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 mc. 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 mc. dwa razy na dobę) i przewiduje się, że będzie skutkowała porównywalnym profilem bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8). Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących profilaktyki u niemowląt w wieku <1 roku.

Niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze: Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych 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 pacjentów w podeszłym 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 pacjentów w podeszłym 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 oseltamiwiru fosforanu dwa razy na dobę przez 5 dni pacjentom z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu wykazało, że ekspozycja na karboksylan oseltamiwiru jest odwrotnie proporcjonalna do upośledzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

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

Kobiety w ciąży
Zbiorcza analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że schemat dawkowania oseltamiwirem opisany w punkcie 4.2 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 oseltamiwiru w podanym schemacie dawkowania. Nie zaleca się zatem korekty dawek w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6).

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) 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. 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. na dobę i do 500 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach dotyczących płodności szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc. na dobę nie wykazano negatywnego wpływu 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 mc. na dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20% ekspozycja matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Nie wiadomo, czy oseltamiwir i jego aktywny metabolit wydzielają się do mleka ludzkiego, jednak 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 koło 50% zwierząt poddanych działaniu nieprzetworzonego aktywnego składnika wystąpił rumień. Stwierdzono odwracalne podrażnienie oczu u królika.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wodorofosforan wapnia
Skrobia ziemniaczana
Izomalt (E 953)
Talk
Dibehenian glicerolu

Otoczka Opadry QX:
Kopolimer szczepiony makrogolu i alkoholu poli(winylowego)
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Mono- i dikaprylokaprynian glicerolu
Alkohol poliwinylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium po 10 tabletek, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 10, 20 lub 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o.
ul. Szafranowa 6, Elizówka
21-003 Ciecierzyn

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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