

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 75 mg capsule, hard
Тамифлу 75 мг твърди капсули

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 13958/27.07.06	
700/04.07.06	<i>Milner</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 98.5 мг oseltamivir phosphate, съответстващ на 75 мг oseltamivir

За помощните вещества – виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Твърдата капсула се състои от непрозрачно сиво тяло с отпечатан надпис "ROCHE" и светло жълта капачка с отпечатан надпис "75 mg". Печатните надписи са сини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на грип при възрастни и деца на една година и по-големи със симптоми, типични за грип, когато грипния вирус циркулира в обществото. Доказана е ефективност, когато лечението започне до два дни от началото на симптомите. Това показание се основава на клинични проучвания при естествено възникнал грип с преобладаваща инфекция с грипен вирус тип А (виж раздел 5.1.).

Профилактика на грипа

- Профилактика при възрастни и младежи на 13-годишна възраст или по-големи след контакт с клинично диагностициран случай на грип, когато грипния вирус циркулира в обществото.
- Уместността на приложението на Tamiflu за профилактика на грипа трябва да се определя във всеки отделен случай според обстоятелствата и популацията, изискваща защита. При извънредни ситуации (напр. в случай на несъвпадение между циркулиращите и ваксинните вирусни щамове и пандемична ситуация) може да се обмисли сезонна профилактика на възрастни и младежи на 13-годишна възраст или по-големи.

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация.

Употребата на антивирусни средства за лечение и профилактика на грипа трябва да се решава въз основа на официалните препоръки, като се вземе предвид вариабилността на епидемиологията и значението на заболяването за различните географски области и популации болни



4.2. Дозиране и метод на приложение

Tamiflu капсули и Tamiflu суспензия са биоеквивалентни лекарствени форми, дози от 75 мг могат да се приемат или като една капсула от 75 мг или като доза от 30 мг плюс доза от 45 мг суспензия. Възрастни, младежи или деца (над 40 кг), които не могат да преглъщат капсулите, може да получават подходящи дози от Tamiflu суспензия.

Лечение на грип

Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано през първите два дни от появата на симптомите на грипа.

За възрастни и младежи над 13-годишна възраст или по-големи препоръчителната перорална доза е 75 мг oseltamivir два пъти дневно в продължение на 5 дни.

За деца над една година или по-големи се продава Tamiflu суспензия. При деца с телесно тегло над 40 кг може да се предпишат капсули в дозата за възрастни 75 мг два пъти дневно в продължение на 5 дни.

Безопасността и ефективността на Tamiflu при деца под 1-годишна възраст не са установени (моля, виж също раздел 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Профилактика на грип

Пост-експозиционна профилактика при възрастни и младежи на 13-годишна възраст или по-големи: Препоръчителната перорална доза Tamiflu за профилактика на грипа след близък контакт със заразено лице е 75 мг oseltamivir веднъж дневно в продължение на най-малко 7 дни. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано до два дни от контакта със заразено лице.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: Препоръчителната доза за профилактика по време на грипна епидемия в обществото е 75 мг oseltamivir веднъж дневно до шест седмици.

Безопасността и ефективността на Tamiflu за профилактика на грипа при деца на 12-годишна възраст и по-малки не са установени.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не е необходимо е коригиране на дозата за лечение или профилактика на грипа при пациенти с нарушена чернодробна функция.



Бъбречно увреждане

Лечение на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни с тежко бъбречно увреждане. Препоръчаните дози са дадени подробно в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителни дози за лечение
> 30 (ml/min)	75 мг два пъти дневно
> 10 до ≤ 30 (ml/min)	75 мг веднъж дневно или 30 мг суспензия два пъти дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва
пациенти на диализа	Не се препоръчва

Профилактика на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни с тежко бъбречно увреждане, както е дадено подробно в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителни дози за лечение
> 30 (ml/min)	75 мг веднъж дневно
> 10 до ≤ 30 (ml/min)	75 мг през ден или 30 мг суспензия веднъж дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва
пациенти на диализа	Не се препоръчва

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходимо коригиране на дозата освен при данни за тежко бъбречно увреждане.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към oseltamivir phosphate или някоя от съставките на продукта.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Oseltamivir е ефективен само срещу заболяване, причинено от грипен вирус. Няма данни за ефективност на oseltamivir при заболяване, предизвикано от други причинители освен вирусите на грипа.

Безопасността и ефективността на oseltamivir при деца под 1-годишна възраст не са установени.

Безопасността и ефективността на oseltamivir за профилактика на грипа при деца на 12-годишна възраст и по-малки не са установени.



Няма информация относно безопасността и ефективността на oseltamivir при пациенти с толкова тежки или нестабилни болестни състояния, че да се считат изложени на непосредствен риск, който налага хоспитализация.

Безопасността и ефективността на oseltamivir при лечение или профилактика на грипа при имунокомпрометирани болни не са установени.

Ефективността на oseltamivir при лечение на пациенти с хронично сърдечно заболяване и/или респираторно заболяване не е установена. Не е наблюдавана разлика в честотата на усложнения между групите с лечение и с плацебо при тази популация (виж раздел 5.1.).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация. Употребата на Tamiflu не трябва да повлиява отношението на индивидите към ежегодната противогрипна ваксинация. Защитата срещу грип продължава само по време на приложението на Tamiflu. Tamiflu трябва да се прилага за лечение и профилактика на грип само когато надеждни епидемиологични данни показват, че в общността циркулира грипен вирус.

Тежко бъбречно увреждане

Препоръчва се коригиране на дозата за лечение и профилактика при болни с тежка бъбречна недостатъчност. Няма данни относно безопасността и ефективността на oseltamivir при деца с бъбречно увреждане (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение и 5.2. Фармакокинетични свойства).

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като се имат предвид фармакокинетичните свойства на oseltamivir като ниската степен на свързване с протеините и метаболизъм, независим от CYP450 и глюкуронидазните системи (виж 5.2. Фармакокинетични свойства), може да се предположи, че клинически значимите лекарствени взаимодействия по тези механизми са малко вероятни.

Няма нужда от коригиране на дозата при едновременно приложение с пробенецид при пациенти с нормална бъбречна функция. Едновременното приложение на пробенецид, мощен инхибитор на анионните пътища на бъбречната тубулна секреция, води до приблизително двукратно увеличение на експозицията на активния метаболит на oseltamivir.

Oseltamivir няма кинетично взаимодействие с амоксицилин, който се елиминира по същия път, което показва, че взаимодействието на oseltamivir с този път е слабо изразено.

Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи конкуриране за бъбречната тубулна секреция, са малко вероятни поради известната граница на безопасност на повечето от тези лекарства, характеристиките на отделяне на активния метаболит (гломерулна филтрация и анионна тубулна секреция) и възможностите на тези пътища за екскреция. Трябва да се внимава обаче, когато се предписва oseltamivir на лица, които се лекуват с лекарства с тесни терапевтични граници, екскретиращи се по същия път (напр. хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).



Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между oseltamivir или главните му метаболити при едновременно приложение с парацетамол, ацетилсалицилова киселина, циметидин или антиациди (магнезиев и алуминиев хидроксид и калциеви карбонати).

4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни от употребата на oseltamivir от бременни жени. Изследванията при животни не показват директен или индиректен ефект по отношение на бременността, ембионалното/феталното или постнаталното развитие (виж 5.3.). Oseltamivir не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода.

Oseltamivir и активният му метаболит се екскретират в кърмата на кърмещи плъхове. Не е известно дали oseltamivir или активният му метаболит се екскретират в кърмата при човека. Oseltamivir трябва да се използва по време на кърмене, само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за кърмачето.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма известни данни за повлияване на способността за шофиране и работа с машини от Tamiflu.

4.8. Нежелани ефекти

Лечение на грип при възрастни и младежи: Общо 2107 пациенти са взели участие в едно клинично изпитване фаза III с лечение на грип. Най-често съобщаваните нежелани ефекти са били гадене, повръщане и коремна болка. Повечето от тези събития са били съобщавани еднократно на първия или втория ден от лечението и са отзвучавали спонтанно до 1-2 дни. Всички събития, съобщавани често (т.е. с честота от най-малко 1%, независимо от причинно-следствената връзка) при лица, получавали oseltamivir 75 мг два пъти дневно, са включени в таблицата по-долу.

Лечение на грип при пациенти в напреднала възраст: Като цяло профилът на безопасност при болните в напреднала възраст е бил подобен на този при възрастни под 65 години: честотата на гадене е била по-ниска при лицата в напреднала възраст, лекувани с oseltamivir (6.7%) в сравнение с групата с плацебо (7.8%), докато честотата на повръщане е била по-висока при получавалите oseltamivir (4.7%) отколкото при получавалите плацебо (3.1%).

Профилът на нежеланите събития при младежи и болни с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване е бил подобен на този при здрави млади възрастни.

Профилактика на грип: При клиничните проучвания с профилактика с доза от 75 мг веднъж дневно в продължение до 6 седмици нежеланите събития, съобщавани по-често при хора, получавали oseltamivir, в сравнение с лицата с



плацебо (освен събитията, изброени в таблицата по-долу) са били: болка, ринорея, диспепсия и инфекции на горните дихателни пътища. Няма клинически значими разлики в профила на безопасност при лица в напреднала възраст, които са получавали oseltamivir или плацебо, в сравнение с по-младата популация.

Най-честите нежелани събития, възникнали по време на клинични изпитвания при естествено придобит грип

Система орган клас	Нежелано събитие	Лечение		Профилактика	
		Плацебо n = 1050	Oseltamivir 75 мг 2x дн. n = 1057	Плацебо n = 1434	Oseltamivir 75 мг 1x дн. n = 1480
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане ²	3.0%	8.0%	1.0%	2.1%
	Гадене ^{1,2}	5.7%	7.9%	3.9%	7.0%
	Диария	8.0%	5.5%	2.6%	3.2%
	Коремна болка	2.0%	2.2%	1.6%	2.0%
Инфекции и инфестации	Бронхит	5.0%	3.7%	1.2%	0.7%
	Бронхит остър	1.0%	1.0%	-	-
Общи нарушения	Замайване	3.0%	1.9%	1.5%	1.6%
	Умора	0.7%	0.8%	7.5%	7.9%
Неврологични нарушения	Главоболие	1.5%	1.6%	17.5%	20.1%
	Безсъние	1.0%	1.0%	1.0%	1.2%

¹Лица, които са имали само гадене; изключени са лицата, които са имали гадене едновременно с повръщане.

²Разликата между групите с плацебо и oseltamivir е била статистически значима.

Лечение на грип при деца: Общо 1032 деца на възраст 1 – 12 години (включително 698 иначе здрави деца на възраст 1 – 12 години и 334 деца на възраст 6 – 12 години с астма) са взели участие в клиничните проучвания фаза III с oseltamivir, прилаган за лечение на грип. Общо 515 деца са лекувани с oseltamivir суспензия. Нежеланите събития, възникнали с честота над 1% при децата, получавали oseltamivir, са изброени в таблицата по-долу. Най-често съобщаваното нежелано събитие е било повръщането. Другите нежелани събития, съобщавани по-често, са включвали коремна болка, епистаксис, заболявания на ушите и конюнктивит. В голямото мнозинство от случаите тези събития обикновено са се появявали веднъж, отзвучавали са въпреки продължаването на приема и не са предизвиквали прекъсване на лечението.

Нежелани събития, възникнали при над 1% от децата, включени в клиничните изпитвания фаза III на oseltamivir за лечение на естествено придобит грип.

Система орган клас	Нежелано събитие	Лечение	
		Плацебо n = 517	Oseltamivir 2 мг/кг n = 515
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	9.3%	15.0%
	Диария	10.6%	9.5%
	Коремна болка	3.9%	4.7%
	Гадене	4.3%	3.3%
Инфекции и инфестации	Отит на средното ухо	11.2%	12.6%



	Пневмония	3.3%	1.9%
	Синузит	2.5%	1.7%
	Бронхит	2.1%	1.6%
Респираторни нарушения	Астма (вкл. влошена)	3.7%	3.5%
	Епистаксис	2.5%	3.1%
Нарушения на ухото и вътрешното ухо	Заболяване на ушите	1.2%	1.7%
	Заболяване на тъпанчето	1.2%	1.0%
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Дерматит	1.9%	1.0%
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	Лимфаденопатия	1.5%	1.0%
Зрителни нарушения	Конюнктивит	0.4%	1.0%

Като цяло профилът на нежеланите събития при деца с астма е бил качествено подобен на този при иначе здрави деца.

Нежелани реакции, наблюдавани в клиничната практика: Следните нежелани реакции са съобщени по време на пост-маркетинговата употреба на oseltamivir: дерматит, обрив, екзема, уртикария, ангионевротичен едем, реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/анафилactoидни реакции, както и много редки съобщения за тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и erythema multiforme. Освен това има много редки съобщения на случаи с функционални чернодробни нарушения, включително хепатит и повишени чернодробни ензими при пациенти с грипоподобно заболяване.

4.9. Предозиране

Досега няма опит с предозиране. Очакваните прояви на остро предозиране обаче са гадене, с или без придружаващо повръщане, и замаяване. Пациентите трябва да преустановят лечението в случай на предозиране. Не е известен специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусно средство
АТС код: J05AH02

Oseltamivir е прекурсор на активния метаболит (oseltamivir carboxylate). Активният метаболит е селективен инхибитор на невраминидазните ензими на вируса на грипа, които представляват глюкопротеини, намиращи се върху повърхността на вируса. Вирусната невраминидаза е необходима за освобождаването на прясно образуваните вирусни частици от заразените клетки и по-нататъшното разпространение на вирусната инфекция в организма.

Oseltamivir carboxylate инхибира *in vitro* невраминидазите на грипните вируси тип А и В. Oseltamivir, приложен перорално, инхибира *in vivo* репликацията и патогенността на грипните вируси тип А и В на животински модели на грипа



инфекция при антивирусна експозиция, подобна на тази, постигната при човека със 75 мг два пъти дневно.

Антивирусната активност на oseltamivir към грипните вируси тип А и В е била подкрепена от експериментални изследвания върху здрави доброволци.

Стойностите на IC_{50} на невроаминидазния ензим за oseltamivir при клинично изолиран грипен вирус тип А са варирали от 0.1 nM до 1.3 nM, а за грипен вирус тип В са били 2.6 nM. По-високи стойности на IC_{50} за грипен вирус В до средно 8.5 nM са били наблюдавани по време на публикувани клинични изпитвания.

Намалена чувствителност на вирусната невроаминидаза: При клинични изпитвания при естествено възникнала инфекция е намерено, че 0.34% (4/1177) от възрастните и младежите и 4.5% (17/374) от децата на възраст от 1 до 12 години са били временни носители на грипен вирус тип А с намалена невроаминидазна чувствителност към oseltamivir carboxylate. Не е наблюдавана намалена чувствителност на невроаминидазата при грипен вирус тип В както в клетъчни култури, така и при клиничните проучвания.

Наблюдавана е кръстосана резистентност *in vitro* между мутантни грипни вируси, резистентни към zanamivir, и мутантни грипни вируси, резистентни към oseltamivir. Няма достатъчно информация, за да може пълно да се характеризира рискът от поява на резистентност и кръстосана резистентност към oseltamivir при клинична употреба.

Лечение на грипна инфекция

Oseltamivir е ефективен само срещу заболяване, причинено от грипни вируси. Поради това представените статистически анализи включват само лица, заразени от грип. В обобщени резултати от клинично изпитване за лечение на популация, която е включвала и грип-положителни и грип-отрицателни индивиди, първичната ефективност е била намалена пропорционално на броя на грип-отрицателните лица. В общата популация грипна инфекция е била потвърдена при 67% (с граници 46% до 74%) от набраните пациенти. 64% от лицата в напреднала възраст и 62% от болните с хронични сърдечни и/или респираторни заболявания са били грип-положителни. При всички клинични изпитвания фаза III пациентите са били набирани само през периода, когато грипът е циркулирал в местните общности.

Лечение при младежи на 13-годишна възраст и по-големи: Пациентите са били избирани за участие до 36 часа след появата на симптомите, ако са имали температура $\geq 37.8^{\circ}C$ и най-малко един респираторен симптом (кашлица, назални симптоми или болки в гърлото) и най-малко един системен симптом (миалгия, студени тръпки/изпотяване, общо неразположение, умора или главоболие). В обобщен анализ на резултатите от всички грип-положителни възрастни и младежи ($n = 2413$), включени в клиничното изпитване с лечение, oseltamivir 75 мг два пъти дневно в продължение на 5 дни е намалил средната продължителност на грипното заболяване с приблизително един ден от 5.2 дни (95% интервал на доверителност 4.9 – 5.5 дни) в групата с плацебо до 4.2 дни (95% интервал на доверителност 4.0 – 4.4 дни) ($p \leq 0.0001$).



Процентът на лицата, които са развили определени усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, е бил намален от 12.7% (135/1063) в групата с плацебо на 8.6% (116/1350) при популацията, лекувана с oseltamivir ($p = 0.0012$).

Лечение на грип на популации с висок риск:

Средната продължителност на заболяването от грип при лица в напреднала възраст (≥ 65 години) и болни с хронични сърдечни и/или респираторни заболявания, получавали oseltamivir 75 мг два пъти дневно в продължение на 5 дни, не е била значимо намалена. Общата продължителност на фебрилитета е била намалена с един ден в групата, лекувана с oseltamivir. При грип-положителни пациенти в напреднала възраст oseltamivir значимо е намалил честотата на определени усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, от 19% (52/268) в групата с плацебо на 12% (29/250) при популацията, лекувана с oseltamivir ($p = 0.0156$).

При грип-положителни пациенти с хронични сърдечни и/или респираторни заболявания комбинираната честота на усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, е била 17% (22/133) в групата с плацебо и 14% (16/118) при популацията, лекувана с oseltamivir ($p = 0.5976$).

Лечение на грипа при деца: В едно клинично изпитване при иначе здрави деца (65% грип-положителни) на възраст от 1 до 12 години (средна възраст 5.3 години) с фебрилитет ($\geq 37.8^\circ\text{C}$) и кашлица или остър ринит 67% от грип-положителни пациенти са били заразени с грипен вирус тип А и 33% с вирус тип В. Лечението с oseltamivir, започнало до 48 часа от появата на симптомите, значимо е намалило времето без заболяване (определено едновременно като възвръщане към нормалното здраве и активност и спадане на температурата, облекчаване на кашлицата и ринита) с 1.5 дни (95% ИД 0.6 – 2.2 дни, $p < 0.0001$) в сравнение с плацебо. Oseltamivir е намалил честотата на остър отит на средното ухо от 26.5% (53/200) в групата с плацебо до 16% (29/183) при децата, лекувани с oseltamivir ($p = 0.013$).

Второ проучване е било завършено при 334 деца с астма на възраст от 6 до 12 години, от които 53.6% са били грип-положителни. В групата, лекувана с oseltamivir, средната продължителност на заболяването не е била намалена значимо. На ден 6 (последния ден от лечението) FEV_1 е бил по-висок с 10.8% в групата, лекувана с oseltamivir, в сравнение с 4.7% от тази популация с плацебо ($p = 0.0148$).

Лечение на инфекция с грипен вирус тип В: Общо 15% от грип-положителната популация е била заразена с грипен вирус тип В, като процентът в отделните проучвания варира от 1 до 33%. Средната продължителност на заболяването при лица, заразени с грипен вирус тип В, не се е различавала значимо в различните групи на лечение в отделните проучвания. Данните от 504 лица, заразени с грипен вирус тип В, във всички изпитвания са били обобщени за анализ. Oseltamivir е намалил времето до облекчаване на всички симптоми с 0.7 дни (95% ИД 0.1 – 1.6 дни, $p = 0.022$) и продължителността на фебрилитета (\geq



37.8°C), кашлицата и ринита с един ден (95% ИД 0.4 – 1.7 дни, $p < 0.001$) в сравнение с плацебо.

Профилактика на грип

Ефективността на oseltamivir за предотвратяване на естествено възникнал грип е доказана в едно профилактично проучване след контакт в семейството и две сезонни профилактични изпитвания. Първичният показател за ефективност при всички тези проучвания е била честотата на лабораторно потвърдени случаи на грипно заболяване. Вирулентността на грипната епидемия не е предвидима и варира в рамките на областта и от сезон на сезон, поради това броят пациенти, които е необходимо да се лекуват (БНЛ), за да се предотврати един случай на грипно заболяване, е различен.

Пост-експозиционна профилактика: В едно клинично изпитване върху лица, в контакт с грип (12.6% ваксинирани срещу грип), приложението на oseltamivir 75 мг веднъж дневно е започнало до 2 дни от появата на симптомите и е продължило 7 дни. Грип е бил потвърден при 163 от 377 случая. Oseltamivir значително е намалил честотата на клинично проявено грипно заболяване при контактните лица от 24/200 (12%) в групата с плацебо на 2/205 (1%) в групата с oseltamivir (92% намаление (95% ИД 6 – 16, $p < 0.0001$). БНЛ в контакт с истински случаи на грип е бил 10 (95% ИД 9 – 12) и бил 16 (95% ИД 15 – 19) в цялата популация, независимо от състоянието на инфекцията в индексния случай.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: В един обобщен анализ на две други клинични изпитвания, проведени върху неваксинирани, иначе здрави възрастни, oseltamivir 75 мг веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо е намалил честотата на клинично проявеното грипно заболяване от 25/519 (4.8%) в групата с плацебо на 6/520 (1.2%) в групата с oseltamivir (76% намаление (95% ИД 1.6 – 5.7, $p = 0.0006$) по време на грипна епидемия в обществото. БНЛ при това проучване е бил 28 (95% ИД 24 – 50).

В едно клинично изпитване, проведено върху хора в напреднала възраст, пребиваващи в старчески домове, 80% от които са били ваксинирани през сезона на проучването, oseltamivir 75 мг веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо е намалил честотата на клинично проявеното грипно заболяване от 12/272 (4.4%) в групата с плацебо на 1/276 (0.4%) в групата с oseltamivir (92% намаление (95% ИД 1.5 – 6.6, $p = 0.0015$). БНЛ при това проучване е бил 25 (95% ИД 23 – 62).

Не са провеждани специфични проучвания за оценка на намалението на риска от усложнения.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Oseltamivir се резорбира добре от стомашно-чревния тракт след перорално приложение на oseltamivir phosphate (прекурсор) и метаболизира в голяма



степен като се превръща в активния метаболит (oseltamivir carboxylate) предимно с помощта на чернодробните естерази. Най-малко 75% от пероралната доза достига системното кръвообращение под формата на активен метаболит. Експозицията на прекурсора по отношение на активния метаболит е по-малка от 5%. Плазмените концентрации на прекурсора и на активния метаболит са пропорционални на дозата и не се повлияват от едновременно приложение с храна.

Разпределение

Средният обем на разпределение в равновесно състояние на oseltamivir carboxylate при човека е приблизително 23 литра – обем, еквивалентен на екстрацелуларната телесна течност. Тъй като невраминнидазната активност е екстрацелуларна, oseltamivir carboxylate се разпределя във всички места на разпространение на грипния вирус.

Свързването на oseltamivir carboxylate с плазмените протеини при човека е незначително (приблизително 3%).

Метаболизъм

Oseltamivir е подложен на екстензивно превръщане до oseltamivir carboxylate от естеразите, намиращи се предимно в черния дроб. Изследвания *in vitro* са показали, че нито oseltamivir, нито активният му метаболит са субстрати или инхибитори на изоформите на основния цитохром P450. При проучвания *in vivo* не са идентифицирани конюгати от фаза 2 на двете съединения.

Елиминиране

Резорбираният oseltamivir се елиминира предимно (над 90%) чрез превръщането му в oseltamivir carboxylate. След това той не се метаболизира по-нататък и се елиминира с урината. Максималните плазмени концентрации на oseltamivir carboxylate намаляват с елиминационен полуживот от 6 до 10 часа при повечето индивиди. Активният метаболит се елиминира изцяло чрез бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс (18.8 L/h) превишава скоростта на гломерулната филтрация (7.5 L/h), което показва, че освен гломерулната филтрация се извършва и тубулна секреция. Под 20% от пероралната белязана доза се отделя с фекалиите.

Бъбречно увреждане

Приложението на 100 мг oseltamivir phosphate два пъти дневно в продължение на пет дни при пациенти с различна степен на увреждане на бъбречната функция показва, че експозицията на активния метаболит е обратно пропорционална на намалението на бъбречната функция. За дозиране виж 4.2. Дозировка и метод на приложение.

Чернодробно увреждане

Проучванията *in vitro* са показали, че не се очаква експозицията на oseltamivir да се увеличи значително или пък експозицията на активния метаболит да се намали значимо при пациенти с чернодробно увреждане (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение).



Пациенти в напреднала възраст

Експозицията на активния метаболит в равновесно състояние е била с 25 до 35% по-висока при пациенти в напреднала възраст (възрастови граници 65 до 78 години) в сравнение с възрастни под 65 години, на които са давани сравними дози oseltamivir. Времената на полуелиминиране, наблюдавани при болните в напреднала възраст, са били подобни на тези при младите възрастни. Въз основа на лекарствената експозиция и поносимостта не е необходимо коригиране на дозата при стари хора освен при данни за тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 мл/мин) (виж 4.2. Дозировка и метод на приложение).

Деца

Фармакокинетиката на oseltamivir е оценявана в едно фармакокинетично проучване с единична доза при деца на възраст от 1 до 16 години. Фармакокинетиката при многократно приложение е била проучена при малък брой деца, включени в клинично изпитване за ефективност. По-малките деца са отделили прекурсора и активния метаболит по-бързо от възрастните, което е довело до по-ниска експозиция за дадена доза в мг/кг. Дози от 2 мг/кг дават експозиции на oseltamivir carboxylate, сравними с тези, постигнати при възрастни, получаващи еднократна доза от 75 мг капсули (приблизително 1 мг/кг). Фармакокинетиката на oseltamivir при деца над 12 години е подобна на тази при възрастните.

5.3. Предклинични данни за безопасността

Предклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични изследвания върху основните системи, токсикологичните изследвания с многократно приложение и генотоксичността. Едно конвенционално проучване за канцерогенност върху гризачи е показало тенденция към дозо-зависимо повишение на честотата на някои тумори, типични за използваните линии гризачи. Като се има предвид границите на експозиция в съответствие с очакваната експозиция при употреба при хора, тези находки не променят съотношението полза/риск на Tamiflu при приетите терапевтични показания.

Тератологичните изследвания са били проведени върху плъхове и зайци в дози до 1500 мг/кг и 500 мг/кг дневно съответно. Не е наблюдаван ефект върху феталното развитие. Изследване на фертилитета при плъхове в дози до 1500 мг/кг дневно не е показало неблагоприятни ефекти върху двата пола. При пре- и постнаталните проучвания на плъхове е отбелязано удължаване на раждането при 1500 мг/кг дневно: границите на безопасност между експозицията при човека и най-високата доза без наблюдаван ефект (500 мг/кг дневно) при плъхове е 480 пъти за oseltamivir и 44 пъти за активния метаболит съответно. Феталната експозиция при плъхове и зайци е била приблизително 15 до 20% от тази на майката.

При кърмещи плъхове oseltamivir и активният метаболит се екскретират в млякото. Не е известно дали oseltamivir или активният метаболит се екскретират с кърмата при човека, но при екстраполиране на данните от животни се получава 0.01 мг и 0.3 мг дневно за съответните съединения.



Наблюдаван е потенциал за кожно сенсibiliзиране към oseltamivir в "maximisation" тест върху морски свинчета. Приблизително 50% от животните, третирани с неформулираната лекарствена съставка, показват еритема след прилагане на индуцирани животни. Наблюдавано е обратимо дразнене на очи на зайци.

В едно 2-седмично проучване на плъхове преди отбиването им единична доза от 1000 мг/кг oseltamivir phosphate, прилагана на 7-дневни плъхчета, е довела до смърт, свързана с необичайно висока експозиция на прекурсора. При прилагане на 2000 мг/кг на 14-дневни плъхчета обаче не са отбелязани смъртни случаи или други значими ефекти. Не наблюдавани нежелани ефекти при третиране с 500 мг/кг дневно от 7 до 21 ден след раждането. В едно проучване на това наблюдение плъхчета на възраст 7, 14 и 24 дни са били третирани с еднократна доза от 1000 мг/кг, което е довело до нива на прекурсора в мозъка съответно 1500, 650 и 2 пъти по-високи в сравнение с концентрациите в мозъка на възрастни (42-дневни) плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Pregelatinized starch (получено от царевично нишесте), talc, povidone, croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate.

Обвивката на капсулата съдържа gelatin, yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), titanium dioxide (E171). Масилото съдържа shellac, titanium dioxide (E171), FD and C Blue 2 (indigo carmine, E132).

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Съхранение

5 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Няма специални предпазни мерки за съхранение.

6.5. Вид и съдържание на контейнера

Една кутия съдържа 10 капсули в тройна блистерна опаковка (PVC/PE/PVDC, запечатана с алуминиево фолио).

6.6. Инструкции за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Рош България ЕООД, ул."Бяло поле" 16, 1618 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В Р. БЪЛГАРИЯ

20030402

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

09.06.2003

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА – април 2006г.

