

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAMIFLU® 45 mg sert jelatin kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

- Oseltamivir fosfat 59.1 mg (45 mg oseltamivir'e eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

- Kroskarmeloz sodyum 2.04 mg
 - Sodyum stearil fumarat 1.02 mg
- Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert jelatin kapsül

Opak gri renkli kapsülün, gövde kısmında mavi renkli "ROCHE" baskısı ve kapak kısmında mavi renkli "45 mg" baskısı bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TAMIFLU, 2 haftadan büyük bebekler, çocuklar ve yetişkinlerde influenza ve avian influenza profilaksisinde ve tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.3). 2 haftadan daha büyük yenidoğanlarda, semptomların başlangıcını takip eden ilk iki gün içerisinde başlanacaksa endikedir.

TAMIFLU, 1 yaşından büyük çocukların influenza profilaksisinde endikedir (bkz. bölüm 5.2).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi için standart doz

Influenza semptomlarının görüldüğü ilk veya ikinci günde tedaviye başlanmalıdır.

- Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler):

Yetişkinler ve ≥ 13 yaşındaki adolesanlarda tavsiye edilen doz, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül ile tedavi edilebilirler. Kapsülleri yutamayan yetişkinler ve ≥ 13 yaşındaki adolesanlar, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg TAMIFLU süspansiyon alabilir.

- Çocuklar

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

<u>Vücut ağırlığı</u>	<u>5 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu</u>
10 - 15 kg	2 x 30 mg
> 15 - 23 kg	2 x 45 mg
> 23 - 40 kg	2 x 60 mg
> 40 kg	2 x 75 mg

Tavsiye edilen TAMIFLU süspansiyon dozlarına alternatif olarak, kapsül yutmada zorluk çekmeyen >40 kg ağırlığındaki çocuklar, günde iki kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül ile tedavi edilebilirler.

İnfluenza semptomlarının görüldüğü ilk veya ikinci günde tedaviye başlanmalıdır.

1 yaşından küçük bebekler için tavsiye edilen tedavi amaçlı oral TAMIFLU dozları:

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

Aşağıda 0-12 aylık bebeklerin tedavisi için vücut ağırlığına göre önerilen dozlama rejimleri verilmektedir.

Vücut ağırlığı*	5 gün için tavsiye edilen doz
3 kg	Günde 2 kez 9 mg
4 kg	Günde 2 kez 12 mg
5 kg	Günde 2 kez 15 mg
6 kg	Günde 2 kez 18 mg
7 kg	Günde 2 kez 21 mg
8 kg	Günde 2 kez 24 mg
9 kg	Günde 2 kez 27 mg
10 kg	Günde 2 kez 30 mg

* Bu tablo bu popülasyondaki tüm olası vücut ağırlığını içermesi amacıyla verilmemiştir. 1 aylıktan küçük bebeklerde dozu hesaplamak için vücut ağırlığından bağımsız olarak 3 mg/kg kullanılmalıdır.

İnfluenza semptomlarının görüldüğü ilk 2 gün içinde hemen tedavi başlatılmalıdır.

Doz tavsiyeleri prematüre (örneğin, postmenstrüel yaşı 37 haftadan küçük olanlar) bebekler için değildir. Fizyolojik fonksiyonlarının tam olarak gelişmemiş olmasına bağlı olarak farklı dozlara ihtiyaç duyabilecek bu hastalar için yetersiz veri mevcuttur.

Eczacı tarafından hazırlanacak dozlar bölüm 6.6'da anlatılmaktadır.

Profilaksi için standart doz

- Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler):

Enfekte kişilerle yakın teması takiben, influenzanın profilaksisi için tavsiye edilen oral TAMIFLU dozu 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsüldür. Yakın temas sonrası iki gün içinde tedaviye başlanmalıdır. Toplumda görülen influenza salgını sırasında profilaksi için tavsiye edilen doz günlük 75 mg'dır. Altı haftalık süre içerisinde TAMIFLU'nun güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmıştır. İlaç kullanmaya devam edildiği sürece koruma devam eder.

- 0-12 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar:

Tavsiye edilen TAMIFLU süspansiyon dozlarına alternatif olarak, kapsül yutmada zorluk çekmeyen >40 kg ağırlığındaki çocuklar, maruziyet sonrası profilaktik olarak 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül alabilirler.

1 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar için tavsiye edilen maruziyet sonrası profilaktik oral TAMIFLU dozları:

<u>Vücut ağırlığı</u>	<u>10 gün boyunca tavsiye edilen maruziyet sonrası profilaksi dozu</u>
≤ 15 kg	günde bir kez 30 mg
> 15 - 23 kg	günde bir kez 45 mg
> 23 - 40 kg	günde bir kez 60 mg
> 40 kg	günde bir kez 75 mg

Toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma:

12 aylıktan küçük bebeklerde influenza epidemisi sırasında önlem amaçlı kullanımı ile ilgili çalışma mevcut değildir.

Ekstamporane formülasyonun hazırlanışı ile ilgili bilgiler için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Uygulama şekli:

Oral yoldan bir miktar su ile yutularak kullanılır.

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

Oral yoldan kapsül alamayan hastalarda uygun dozlarda TAMIFLU süspansiyon verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İnfluenza tedavisi için kullanılırken: Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler) için doz ayarlanması önerilmektedir. Önerilen dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Kreatinin klerensi	Tedavi için önerilen doz
> 60 (ml/ dak)	Günde 2 kez 75 mg
> 30 to 60 (ml/ dak)	Günde 2 kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
> 10 to 30 (ml/ dak)	Günde 1 kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
£ 10 (ml/ dak)	Önerilmemektedir (veri yoktur)
Hemodiyaliz hastaları	Her hemodiyaliz seansı sonrası 30 mg
Peritoneal diyaliz hastaları*	30 mg (süspansiyon veya kapsül) tek doz

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

İnfluenza profilaksisi için kullanılırken: Orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliğinde, yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler) için doz ayarlanması önerilmektedir. Önerilen dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Kreatinin klerensi	Tedavi için önerilen doz
> 60 (ml/dak)	Günde 1 kez 75 mg
> 30 to 60 (ml/ dak)	Günde 1 kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
> 10 to 30 (ml/ dak)	Her sonraki günde 30 mg (süspansiyon veya kapsül)
£ 10 (ml/ dak)	Önerilmemektedir (veri yoktur)
Hemodiyaliz hastaları	Her 2.hemodiyaliz seansı sonrası 30 mg
Peritoneal diyaliz hastaları*	Haftada 1 kez 30 mg (süspansiyon veya kapsül)

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

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

Karaciğer yetmezliği:

İnfluenza tedavisi veya profilaksisi için, hafif ve orta şiddette hepatik disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenilirlik ve farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır. Karaciğer yetmezliği olan pediatrik hastalarda çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

1 yaşın altındaki çocuklarda, TAMIFLU'nun güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır (bkz. bölüm 5.2).

TAMIFLU, sadece geçici süreyle, salgın esnasında, bir doktor önerisiyle veya bir doktorun gözetiminde kullanılması şartıyla, 1 yaşından küçük çocukların influenza tedavisinde kullanılabilir. Bunun dışındaki durumlarda, TAMIFLU 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

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

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalar:

12 haftaya kadar, daha uzun süreli mevsimsel profilaksi, bağıışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

Oseltamivir fosfat veya ilacın içerdığı maddelerin (bölüm 6.1’de listelenmiştir) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TAMIFLU’nun influenza A ve B virüsleri dışında, diğer ajanların neden olduğu hastalıklarda etkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

TAMIFLU influenza aşısı yerine kullanılmaz. TAMIFLU’nun, bireylerin yıllık influenza aşılmasının değerlendirilmesini etkilememektedir. İnfluenzaya karşı koruma TAMIFLU verilinceye kadar sürer. Güvenilir epidemiyolojik veriler toplumda influenza virüsünün dolaştığını gösterdiği taktirde TAMIFLU influenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabilir. Dolaşımda olan virüs suşlarının oseltamivire duyarlılığının oldukça değişken olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Bu nedenle, hekimler, TAMIFLU kullanımına karar verirken dolaşımda olan mevcut virüslerin oseltamivire karşı duyarlılığı ile ilgili en güncel bilgiyi göz önünde bulundurmalıdır.

Nöropsikiyatrik olaylar

TAMIFLU ile influenza tedavisi gören hastalarda, özellikle çocuklarda ve adolesanlarda, konvülsiyon ve deliryum gibi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Nadir vakalarda bu olaylar kaza ile yaralanmalara yol açmıştır. TAMIFLU’nun bu olaylara katkısı bilinmemektedir. Nöropsikiyatrik olaylar TAMIFLU kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8). Yapılan üç ayrı geniş çaplı epidemiyolojik çalışmada, antiviral tedavi almayan influenzalı hastalara kıyasla, TAMIFLU kullanan influenzalı hastalarda nöropsikiyatrik olayların görülme riskinin daha fazla olmadığı kanıtlanmıştır.

Hastalar, özellikle çocuklar ve adolesanlar, anormal davranış belirtileri açısından dikkatle izlenmelidirler.

Beraberindeki ciddi durumlar

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

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalar

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

Kalp yetmezliği / solunum hastalığı

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

Pediyatrik popülasyon

Prematüre bebekler (postmenstrüel yaş* <37 hafta) için bir doz tavsiyesi sağlayan veri halihazırda mevcut değildir.

*Son normal menstrüel siklusun ilk günü ile değerlendirme günü arasındaki zaman, gestasyonel yaş artı postnatal yaş.

Ciddi böbrek yetmezliği

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

Kroskarmeloz sodyum ve sodyum stearyl fumarat: Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakolojik ve farmakokinetik çalışmalardan edinilen bilgilere göre, oseltamivir fosfatla klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri görülme olasılığı azdır.

Oseltamivir fosfat, çoğunlukla karaciğerde bulunan esterazlarla, büyük oranda aktif metabolitine dönüştürülür. Esterazlar için yarışmayı da kapsayan ilaç etkileşimleri, literatürde geniş olarak bildirilmemiştir. Oseltamivir ve aktif metabolitinin plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması, ilaç etkileşimleri açısından herhangi bir problem yaratmayacağını gösterir.

In vitro çalışmalar, oseltamivir fosfat veya aktif metabolitinin, mikrozomal P450 sitokrom enzimleri ve glukuronil transferazlar için iyi bir substrat olmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.2). Oral kontraseptiflerle etkileştigiine dair bulgu yoktur.

Sitokrom P450 izoformlarının non-spesifik inhibitörü olan ve bazik veya katyonik ilaçların renal tübüler sekresyonu için yarışan simetidin, oseltamivir veya aktif metabolitinin plazma seviyelerine herhangi bir etkisi yoktur.

Renal eliminasyon

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

Probenesid

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

Amoksisilin

Amoksisilin ile birlikte kullanım, anyonik sekresyon yolları için yarışmanın zayıflığına bağlı olarak, her iki bileşiğin plazma seviyelerini değiştirmez.

İlave bilgiler

Parasetamol, asetik salisilik asit, simetidin, antiasitler (Magnezyum ve alüminyum hidroksitler ve kalsiyum karbonatlar), varfarin veya rimantadin ile birlikte kullanıldığında oseltamivir veya majör metaboliti arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim görülmemektedir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Oseltamivir kullanan gebe kadınlarda kontrollü çalışma yürütülmemiş olmasına rağmen, pazarlama sonrası ve gözlemsel izleme çalışmalarından elde edilen veriler mevcuttur. Bu veriler hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile birlikte, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3). Mevcut güvenlilik verileri, sirkülasyondaki influenza virüs suşunun patojenisitesi ve gebe kadının altta yatan durumu göz önünde tutularak, gebe kadınlarda TAMIFLU kullanılabilir.

Hastaya yönelik potansiyel yarar, fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça, gebe kadınlarda TAMIFLU kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oseltamivir'in sütle atıldığını göstermektedir. Oseltamivir'in insan sütüyle atıldığına ilişkin ise çok sınırlı veri mevcuttur. Bu sınırlı veriler, oseltamivir ve aktif metabolitinin anne sütünde saptandığını göstermektedir.

Ancak, sütte saptanan seviyeler çok düşüktür ve bu sebeple bebeğe terapötik dozun altında bir miktarı geçecektir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TAMIFLU tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, sirkülasyondaki influenza virüs süşunun patojenisitesi, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TAMIFLU tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda, TAMIFLU verildiğinde, üreme performansı, doğurganlık ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir. Üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler insanlara yönelik potansiyel bir risk ortaya koymamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TAMIFLU'nun araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

TAMIFLU'nun güvenlilik profili, klinik çalışmalarda, influenza'nın tedavisi için TAMIFLU veya plasebo alan 6049 yetişkin veya adolesan ve 1473 pediyatrik hasta ile influenza'nın profilaksisi için TAMIFLU veya plasebo alan/tedavi görmeyen 3990 yetişkin veya adolesan ve 253 pediyatrik hastanın verilerine dayanmaktadır.

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

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

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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

Yetişkin ve adolesanlarda influenza'nın tedavisi ve önlenmesinde:

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

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

Tablo 1: Yetişkinler ve adolesanlarda influenza tedavisi veya profilaksisi için TAMIFLU'nun incelendiği çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde en sık görülen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Yaşanma Sıklığına Göre Advers Etkiler			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Bronşit, herpes simpleks, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit		
Kan ve lenf sistemi bozuklukları				Trombositopeni
Bağışıklık sistemi bozuklukları			Hipersensitivite reaksiyonu	Anafilaktik reaksiyonlar, anafilaktoid reaksiyonlar
Psikiyatrik bozukluklar				Ajitasyon, anormal davranışlar, anksiyete, konfüzyon, delüzyon, deliryum, halüsinasyon, kabuslar, kendini yaralama
Sinir sistemi bozuklukları	Baş ağrısı	Uykusuzluk	Bilinç düzeyinde değişkenlik, konvülsiyon	
Göz bozuklukları				Görmede rahatsızlık
Kardiyak bozukluklar			Kardiyak aritmi	
Solunum yolu hastalıkları, torasik ve mediastinal		Öksürük, boğaz ağrısı, rinore		

bozukluklar				
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı	Kusma, abdominal ağrı (üst abdominal ağrı da dahil), dispepsi		Gastrointestinal kanama, hemorajik kolit
Hepatobilier bozukluklar			Karaciğer enzimlerinde yükselme	Fulminant hepatit, hepatik yetmezlik, hepatit
Deri ve deri altı doku bozuklukları			Egzema, dermatit, döküntü, ürtiker	Anjionörotik ödem, eritem multiform, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar		Ağrı, sersemlik (vertigo da dahil), yorgunluk, pireksi, kol ve bacaklarda ağrı		

Çocuklarda influenzanın tedavisi ve önlenmesinde:

İnfluenza tedavisi için oseltamivir ile yapılan klinik çalışmalara toplamda 1473 çocuk (1-12 yaş aralığında sağlıklı çocuklar ve 6-12 yaş aralığında astımlı çocuklar) katılmıştır. Bu çocukların 851'i oseltamivir süspansiyon tedavisi almıştır. Ev halkı gruplarında maruziyet sonrası profilaksi çalışmasında (n=99) ve başka bir 6 haftalık pediatrik profilaksi çalışmasında (n=49), toplamda 158 çocuk tavsiye edilen doza uygun olarak günde bir kez TAMIFLU almıştır. Tablo 2'de pediatrik klinik çalışmalarda en sık raporlanan advers etkileri gösterilmiştir.

Tablo 2: Çocuklarda influenzanın tedavisi ve önlenmesinde TAMIFLU'nun incelendiği çalışmalarda^{a,b}, en sık görülen (yaş/ağırlığa bağlı dozlama, günlük 2 kez 90-75 mg) advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	Yaşanma Sıklığına Göre Advers Etkiler			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Otit medya		
Sinir sistemi		Baş ağrısı		

bozuklukları				
Göz bozuklukları		Konjunktivit (göz kızarması, çapaklanması ve gözde ağrı da dahil)		
Kulak ve iç kulak bozuklukları		Kulak ağrısı	Timpanik membran bozukluğu	
Solunum yolu hastalıkları, torasik ve mediastinal bozukluklar	Öksürük, nazal konjesyon	Rinore		
Gastrointestinal bozukluklar	Kusma	Abdominal ağrı (üst abdominal ağrı da dahil), dispepsi, bulantı		
Deri ve deri-altı bozuklukları			Dermatit (alerjik ve atopik dermatit de dahil)	

Aşağıda seçilen ciddi advers etkiler ile ilgili açıklamalar sunulmaktadır.

Psikiyatrik hastalıklar/Sinir sistemi hastalıkları

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

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

Hepato-bilier hastalıklar

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

Diğer özel popülasyonlar:

Geriatrik popülasyon: Oseltamivir veya plasebo alan yaşlı hasta popülasyonunda güvenlilik, 65 yaş altı hastalar ile karşılaştırıldığında klinik olarak ilgili fark bulunmamıştır.

Kronik kalp ve/veya solunum yetersizliği olan hastalarda: Yetişkinlerde ve kardiyak ve/veya solunum hastalıkları olan hastalardaki advers reaksiyon profili sağlıklı geenç yetişkinlerdeki profil ile kalitatif olarak benzerdir.

Pediyatrik popülasyon (bir yaşından küçük çocuklar):

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

Prospektif ve retrospektif gözlemsel çalışmalardan (bu yaş sınıfından 2400'den fazla çocuğu kapsayan), epidemiyolojik veri bankası araştırmasından ve pazarlama sonrası raporlardan elde edilen, bir yaşından küçük çocuklarda influenza tedavisi için oseltamivir uygulaması hakkında mevcut güvenilirlik verileri, bir yaşın altındaki çocuklardaki güvenilirlik profilinin bir yaşında ve bir yaşından büyük olan çocuklarda ispatlanmış güvenilirlik profili ile benzer olduğu fikrini vermektedir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar: 1-12 yaş ve üstü 18 çocuk hastayı da içeren, bağışıklık sistemi baskılanmış 475 hasta ile yapılan 12 haftalık profilaksi çalışmasında 238 hastada görülen güvenlik profili, daha önce oseltamivir profilaksisi için yapılan klinik çalışmalarında gözlenenler ile tutarlıdır.

Önceden astımı olan çocuklar:

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

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası dönemde TAMIFLU ile ilgili doz aşımı deneyimleri raporlanmıştır. Bu vakaların çoğunluğunda, herhangi bir advers ilaç etkisi raporlanmamıştır.

Doz aşımı sonrası raporlanan advers ilaç etkileri, TAMIFLU'nun önerilen terapötik dozlarında görülen ve Bölüm 4.8'de tanımlanan istenmeyen etkilerle benzerdir.

Bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

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

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

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

Oseltamivirin nöroaminidaz enzim IC50 değerleri klinik olarak izole edilen influenza A için 0.1 nM ila 1.3 nM arasındadır, influenza B için 2.6 nM'dir. İnfluenza B için yüksek IC50 değerleri (ortalama 8.5 nM) yayınlanmış çalışmalarda gözlenmiştir.

Klinik çalışmaları:

İnfluenza enfeksiyonunun tedavisi

Endikasyon, başta influenza A enfeksiyonu olmak üzere doğal olarak ortaya çıkan influenza klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

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

Yetişkinler ve 13 yaşındaki ve 13 yaşın üzerindeki adolesanlar:

Hastalar, 36 saat içinde belirtilerinin başladığını bildirenler arasından, ateşleri 3 37.8 °C olan ve en az bir solunumsal semptom (öksürük, nazal semptomlar veya boğaz ağrısı) ve en az bir sistemik semptom (miyalji, titreme/terleme, bitkinlik, yorgunluk veya baş ağrısı) eşlik edenlerden seçilmiştir. Tedavi çalışmalarına katılan tüm influenza pozitif yetişkin ve adolesanların (N = 2413) toplu analizinde, beş gün boyunca günde iki kez uygulanan 75 mg oseltamivir, influenza hastalığının ortalama süresini 1 gün azaltarak 4.2 güne (%95 GA (güven aralığı) 4.0 – 4.4 gün; $p \leq 0.0001$) düşürmüştür; plasebo grubunda bu rakam 5.2 gündür (%95 GA 4.9 – 5.5 gün).

Antibiyotiklerle tedavi edilen alt solunum yolu komplikasyonları (bilhassa bronşit) gelişen deneklerin oranı, plasebo grubunda %12.7 (135/1063) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %8.6'ya (116/1350) düşmüştür ($p = 0.0012$).

Yüksek risk popülasyonlarında influenzanın tedavisi:

Beş gün boyunca günde iki kez 75 mg oseltamivir alan yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) ve kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olan olgularda influenza hastalığının ortalama süresi anlamlı ölçüde düşmemiştir. Ateşin toplam süresi oseltamivir grubunda bir gün azalmıştır. İnfluenza-pozitif yaşlılarda, alt solunum yolu komplikasyonlarının (bilhassa bronşit) insidansı antibiyotiklerle tedavi edilen plasebo grubunda %19 (52/268) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %12'ye (29/250) düşmüştür ($p = 0.0156$).

Kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olan influenza-pozitif hastalarda, antibiyotiklerle tedavi edilen alt solunum yolu komplikasyonlarının (bilhassa bronşit) kombine insidansı, plasebo grubunda %17 (22/133) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %14 (16/118) olmuştur ($p = 0.5976$).

Gebelikte influenzanın tedavisi: Oseltamivirin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır, ancak pazarlama sonrası ve retrospektif gözlemsel izleme çalışmalarından elde edilen veriler, bu hasta popülasyonu için mevcut doz rejiminin morbidite/mortalite açısından uygun olduğunu göstermektedir. Farmakokinetik çalışmalar aktif metabolite düşük maruziyeti göstermektedir ancak influenza tedavisi veya profilaksisi için gebe kadınlarda dozun ayarlanması önerilmemektedir.

Çocuklarda influenzanın tedavisi:

Ateşi (3 37.8 °C) ve öksürüğü veya nezlesi olan 1 ila 12 yaşlarındaki (ortalama yaş 5.3) sağlıklı çocuklarda (%65 influenza-pozitif) yapılan bir çalışmada influenza-pozitif hastaların %67'si influenza A ve %33'ü influenza B ile enfekte olmuştur. Oseltamivir tedavisi belirtilerin başlamasından sonraki 48 saat içinde başlamıştır ve hastalıktan iyileşme süresini (normal sağlığa ve aktiviteye geri dönüş, ateş, öksürük ve nezlenin hafiflemesi) anlamlı ölçüde, plaseboya nazaran yaklaşık 1.5 gün düşmüştür (%95 GA 0.6 – 2.2 gün; $p < 0.0001$). Oseltamivir, akut otitis media insidansını, plasebo grubunda görülen %26.5'tan (53/200), oseltamivir ile tedavi edilen çocuklarda %16'ya (29/183) düşürmüştür ($p = 0.013$).

İkinci çalışma, %53.6'sı influenza-pozitif olan, 6 ila 12 yaşlarındaki 334 astımlı çocukta tamamlanmıştır. Oseltamivir ile tedavi edilen grupta ortalama hastalık süresi anlamlı ölçüde düşmemiştir. 6. günden itibaren (tedavinin son günü), ZEV₁ (zorlu ekspiratuar

volüm), plasebo kolunda %4.7 iken, oseltamivir ile tedavi edilen grupta %10.8'e yükselmiştir (p = 0.0148).

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

İnfluenza B enfeksiyonunun tedavisi:

Toplam olarak, influenza-pozitif popülasyonun %15'i influenza B ile enfekte olmuştur; çalışmalardaki oranlar %1 ila 33 arasındadır. İnfluenza B ile enfekte olan olgularda ortalama hastalık süresi tedavi grupları arasında anlamlı ölçüde değişiklik göstermemiştir. Analiz için tüm çalışmalardan alınan İnfluenza B ile enfekte olmuş 504 olgunun verileri toplanmıştır. Oseltamivir tüm semptomların hafifleme süresini 0.7 gün (%95 GA 0.1 – 1.6 gün; p = 0.022), öksürük, ateş (3 37.8 °C) ve nezlenin süresini ise bir gün azaltmıştır (%95 GA 0.4 – 1.7 gün; p < 0.001).

İnfluenzanın önlenmesi:

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

Maruziyet sonrası önleme:

Bir indeks influenza vakası ile temasta olan kişilerde (%12.6 influenzaya karşı aşılınmış) yapılan bir çalışmada, indeks influenza vakasında semptomların başlamasından sonraki 2 gün içinde, günde bir kez 75 mg oseltamivir uygulamasına başlanmış ve 7 gün devam edilmiştir. 377 indeks vakanın 163'ünde influenza doğrulanmıştır. Oseltamivir, doğrulanmış influenza vakaları ile temasta olan kişilerde görülen klinik influenza insidansını anlamlı ölçüde düşürmüştür; plasebo grubunda 24/200 (%12) iken oseltamivir grubunda 2/205 (%1) olmuştur (%92 düşüş [%95 GA 6 – 16; p ≤ 0.0001]). Gerçek influenza vakaları ile temasta olan kişilerde tedavi edilmesi gereken kişi sayısı 10 (%95 GA 9 – 12) ve indeks vakasındaki enfeksiyon durumundan bağımsız olarak tüm popülasyonda (ITT) 16 (%95 GA 15 – 19) olmuştur.

Doğal olarak ortaya çıkan influenza hastalığını önlemede oseltamivirin etkinliği, yetişkin, adolesan ve 1-12 yaş çocukların dahil edildiği evlerdeki maruziyet sonrası önleme çalışmasında hem indeks vaka hem de aile temas kişileri olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada primer etkinlik parametresi, evlerdeki laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansıdır. Oseltamivir profilaksisi 10 gün sürmüştür. Toplam popülasyonda, evlerdeki laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansı düşmüştür; önleme almayanlarda %20 (27/136) iken önleme alanlarda %7 (10/135) olmuştur (%62.7 düşüş [%95 GA 26.0 – 81.2; p = 0.0042]). Evlerdeki influenza ile enfekte indeks vakalarda, influenza insidansı önleme almayanlarda %26 (23/89) iken önleme alanlarda %11'e (9/84) düşmüştür (% 58.5 düşüş [%95 GA 15.6 – 79.6; p = 0.0114]). 1 ila 12 yaşlarındaki çocukların alt grup analizine göre, çocuklarda laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansı anlamlı ölçüde düşmüştür; önleme almayanlarda %19 (21/111) iken önleme alanlarda %7 (7/104) olmuştur (%64.4 düşüş [%95 GA 15.8 – 85.0; p = 0.0188]). Başlangıçta virüs yaymayan

çocuklarda laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı düşmüştür; önleme almayanlarda %21 (15/70) iken önleme alanlarda %4 (2/47) olmuştur (%80.1 düşüş [%95 GA 22.0 – 94.9; p = 0.0206]). Total pediatrik popülasyon için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı (NNT) tüm popülasyonda (ITT) ve enfekte indeks vakaların temas ettiği pediatrik kişilerde (ITTII) sırasıyla 9 (%95 GA 7 – 24) ve 8'dir (%95 GA 6, üst limit belli değil).

Toplulukta influenza epidemisi sırasında önleme:

İnfluenza salgını esnasında, aşı olmamış ve sağlıklı yetişkinlerde yapılan iki çalışmanın toplu analizinde, 6 hafta boyunca günde bir kez verilen 75 mg oseltamivir klinik influenza hastalığı insidansını anlamlı ölçüde azaltmıştır; plasebo grupta 25/519 (%4.8) iken oseltamivir grubunda 6/520 (%1.2) olmuştur (%76 düşüş [%95 GA 1.6 – 5.7; p = 0.0006]). Bu çalışmadaki tedavi gereken kişi sayısı 28 (%95 GA 24 – 50) olmuştur. Huzurevinde bakılan yaşlılarla yapılan bir çalışmada katılımcıların %80'i çalışma döneminde aşılanmıştır ve 6 hafta boyunca günde bir kere oseltamivir 75 mg verilmiştir; klinik influenza hastalığı insidansı anlamlı ölçüde azalmıştır. Plasebo grubunda 12/272 (%4.4) iken oseltamivir grubunda 1/276 (%0.4) olmuştur (%92 düşüş [%95 GA 1.5 – 6.6; p = 0.0015]). Bu çalışmadaki tedavi gereken hasta sayısı 25'tir (%95 GA 23 – 62).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda influenzanın profilaksisi:

1-12 yaşlarındaki 18 çocuk dahil olmak üzere, 475 bağışıklık sistemi baskılanmış olguda (388 solid organ transplantasyonlu olgu [195 plasebo; 193 oseltamivir], 87 hemapoyetik kök hücre transplantasyonlu olgu [43 plasebo; 44 oseltamivir], bağışıklık sistemi baskılayıcı diğer durumları olan hiçbir olgu bulunmamaktadır) influenzanın mevsimsel profilaksisi için çift-kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası, viral kültür ve/veya HAI (hemaglutinasyon inhibisyon) antikörlerinde dört kat yükselme ile laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza vaka insidansıdır. Laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı, plasebo grubunda %2.9 (7/238) ve oseltamivir grubunda %2.1 (5/237)'dir (%95 GA -%2.3 – %4.1; p = 0.772).

Komplikasyon riskinin düşüşünü değerlendirmek için spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

Oseltamivirin rezistansı

Klinik çalışmalar: Roche tarafından yapılan klinik çalışmalarda, influenza virüsünün oseltamivire karşı duyarlılığında azalma riski veya direnç geliştirme riski incelenmiştir. Oseltamivire dirençli virüs taşıyan tüm hastalar virüsü genellikle normal olarak temizlemiş ve herhangi bir klinik kötüleşme yaşamamıştır. Bazı pediatrik hastalarda, oseltamivire karşı duyarlı virüs taşıyan hastalar ile karşılaştırıldığında, oseltamivire dirençli virüs daha uzun bir süre ile tespit edilmiştir. Buna karşın, bu hastalarda influenza semptomlarının ise uzamadığı görülmüştür.

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

Hasta popülasyonu	Dirençli mutasyonları olan hastalar (%)	
	Fenotipleme*	Geno- ve Fenotipleme *
Yetişkin ve adolesanlar	4/1245 (%0.32)	5/1245 (%0.4)
Çocuklar (1-12 yaş)	19/464 (%4.1)	25/464 (%5.4)

* Tam genotipleme tüm çalışmalarda gerçekleştirilmemiştir.

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Emilen oseltamivir başlıca olarak (> %90) oseltamivir karboksilata dönüşerek atılır. Aktif metabolit daha ileri metabolizmaya uğramadan idrarla atılır. Oseltamivir karboksilatın pik plazma konsantrasyonları pek çok olguda 6 ila 10 saatlik yarılanma ömrü ile azalmaktadır. Aktif metabolit renal yolla tamamen atılır. Renal klerens (18.8 L/saat), glomerüler filtrasyon hızını (7.5 L/saat) aşmaktadır ve bu da glomerüler filtrasyonunun yanı sıra tübüler sekresyonun da olduğunu göstermektedir. Radyasyonla işaretlenmiş oral dozun %20'den azı feçesle atılmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Aktif metabolitin plazma konsantrasyonları dozla doğru orantılıdır ve ilaç yiyeceklerle birlikte alındığında değişmez (bkz. bölüm 4.2).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriyatrik hastalar:

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

Pediyatrik hastalar:

1 yaş ve üstündeki bebekler ve çocuklar

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

Pandemi sırasında yenidoğanlar ve 1 yaşından küçük bebeklerde influenzanın önlenmesi

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

Yenidoğanlar ve 1 yaşından küçük bebekler

TAMIFLU'nun farmakokinetiği, farmakodinamiği ve güvenliliği 1 yaşından küçük bebeklerde (n=135) yapılan 2 kontrolsüz açık çalışmada değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş aktif metabolit klerens oranı 1 yaşın altında azalmaktadır. En küçük yenidoğanlarda metabolitlere maruziyet daha çok farklılık göstermiştir. Mevcut veriler 0-12 aylık yenidoğanlarda 3 mg/kg dozun sağladığı maruziyetin, çocuklar ve yetişkinlerde görülen klinik olarak etkili maruziyete benzer olduğunu göstermektedir (bkz. bölüm 4.1 ve 4.2). Bildirilen advers olaylar, daha büyük çocuklardan elde edilen güvenlik profili ile tutarlıdır. 1 aylıktan küçük bebeklerde influenza önlemi sonrası TAMIFLU maruziyetine ilişkin halihazırda mevcut veri bulunmamaktadır. 12 Yaş altı çocuklarda influenza epidemisi sırasında önlem ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır.

Gebeler

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Emziren sıçanlarda oseltamivir ve aktif metabolit süte geçmiştir. Oseltamivirin veya aktif metabolitinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlara ait verilerin ekstrapolasyonu, ilgili bileşikler için sırasıyla 0.01 mg/gün ve 0.3 mg/gün'lük tahminler ortaya koymaktadır.

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

Oseltamivir fosfat tuzunun çok yüksek oral tek dozları, test edilen en yüksek dozuna kadar (1310 mg/kg), yetişkin sıçanlarda hiçbir advers reaksiyona sahip değilken, bu dozlar 7 günlük juvenil sıçan yavrularında, ölüm dahil, toksisiteler ile sonuçlanmıştır. Bu reaksiyonlar 657 mg/kg ve daha yüksek dozlarda görülmüştür. Kronik tedaviyi takiben dahil olmak üzere, 500 mg/kg dozda (7. ve 21. günler arasında post partum uygulanan 500 mg/kg/gün), herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Pre-jelatinize nişasta
Povidon K30
Kroskarmeloz sodyum
Talk
Sodyum stearil fumarat

Kapsül kılıfı:

Demir oksit siyah (E172)
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin

Baskı mürekkebi:

Şellak
Titanyum dioksit (E171)
FDC Mavi 2 (E132)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

84 ay.

Eczanede hazırlanan preparatın raf ömrü:

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklandığında 3 hafta

2°C -8°C aralığında saklandığında 6 hafta

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Eczanede hazırlanan preparatın saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 kapsül, tripleks blisterde (PVC/PE/PVDC)

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

Kullanılmayan ürün veya arta kalan maddeler yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanım anında hazırlanan formülasyon

TAMIFLU oral süspansiyonun bulunmadığı durumlarda

Kapsül yutamayan yetişkinler, adolesanlar veya çocuklar, TAMIFLU oral süspansiyon tozunun bulunmadığı durumlarda, bir eczanede TAMIFLU kapsüllerden hazırlanan TAMIFLU süspansiyonunu (6mg/ml) kullanabilirler.

Evde hazırlanan preparat yerine eczanede hazırlanan preparat tercih edilmelidir. Evde hazırlamaya ilişkin detaylı bilgiler bu bölümde "TAMIFLU çözeltisinin evde hazırlanması" başlığı altında yer almaktadır.

Eczanede hazırlanan süspansiyonun hastaya verilmesi ve evde hazırlanması için uygun hacim ve dereceli şırınga kullanılmalıdır. Her iki durumda tercihen şırınganın üzerinde hacmi gösteren dereceler işaretli olmalıdır.

Eczanede hazırlanan preparat

Eczanede kapsüllerden hazırlanan 6mg/ml süspansiyon

Ø *Kapsül yutamayan yetişkinler, ergenler, bebekler, 1 yaşında veya 1 yaşından büyük çocuklar*

Bu prosedür, bir hastanın 5 günlük tedavisi veya 10 günlük profilaksisi boyunca yeterli olacak dozu sağlamak üzere 6 mg/mL konsantrasyonunda çözeltinin hazırlanmasını anlatmaktadır.

Eczacı, TAMIFLU 30 mg, 45 mg veya 75 mg kapsül ile, koruyucu olarak % 0.05 ağırlık/hacim oranında sodyum benzoat içeren su kullanarak 6 mg/ml preparatı hazırlayabilir.

Öncelikle, hastanın 5 günlük tedavisi veya 10 günlük profilaksisi için hazırlanacak ve hastaya verilecek toplam hacim hesaplanmalıdır. Gerekli toplam hacim, hastanın ağırlığına göre aşağıdaki tabloda verilen tavsiyelere uyarak hesaplanmalıdır. 10 doza kadar doğru hacmin çekilebilmesi için (5 gün süreli tedavi için günlük çekilen 2 doz) ölçüm kaybını gösteren kolon dikkate alınmalıdır.

Hastanın Ağırlığına Göre Hazırlanacak Süspansiyon (6 mg/mL) Hacmi

Vücut Ağırlığı (kg)	Ölçüm Kayıpları Dikkate Alınmadığında Hasta Ağırlığına Göre Hazırlanacak Toplam Hacim (mL)	Ölçüm Kayıpları Dikkate Alındığında Hasta Ağırlığına Göre Hazırlanacak Toplam Hacim (mL)
10 ila 15 kg	50 mL	60 ml veya 75 ml*
> 15 ve < 23 kg	75 mL	90 ml veya 100 ml*
> 23 ve < 40 kg	100 mL	125 ml
> 40 kg	125 mL	137.5 ml (veya 150 ml)*

* Kullanılan kapsül dozuna bağlıdır.

İkinci olarak, aşağıdaki tabloya uyarak, gerekli kapsül sayısını ve hazırlanacak süspansiyonun (15 mg/mL) toplam hacmini (yukarıdaki tabloya göre hesaplanan) oluşturmak için taşıyıcı çözelti (koruyucu olarak %0.05 oranında sodyum benzoat içeren su) miktarı belirlenmelidir.

Hazırlanacak Süspansiyonun (6 mg/mL) Toplam Hacmini Oluşturmak İçin Gerekli Kapsül Sayısı ve Taşıyıcı Çözelti Miktarı

Hazırlanacak Süspansiyonun Toplam Hacmi	Gerekli TAMIFLU kapsül sayısı (mg oseltamivir)			Gerekli Taşıyıcı Çözelti Hacmi
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 mL	Alternatif kapsül dozunu kullanınız*	8 kapsül (360 mg)	12 kapsül (90360 mg)	59.5 mL
75 ml	6 capsules (450 mg)	10 kapsül (450 mg)	15 kapsül (450 mg)	74 ml
90 ml	Alternatif kapsül dozunu kullanınız*	12 kapsül (540 mg)	18 kapsül (540 mg)	89 ml
100 ml	8 kapsül (600 mg)	Alternatif kapsül dozunu kullanınız*	20 kapsül (600 mg)	98.5 ml
125 ml	10 kapsül (750 mg)	Alternatif kapsül dozunu kullanınız*	25 kapsül (750 mg)	123.5 ml
137.5 ml	11 kapsül (825 mg)	Alternatif kapsül dozunu kullanınız*	Alternatif kapsül dozunu kullanınız*	136 ml

*Hedef konsantrasyona ulaşmak için tam sayıda kapsül hesaplanamamaktadır; dolayısıyla, alternatif kapsül dozu kullanılmalıdır.

Üçüncü olarak, TAMIFLU kapsüller kullanılarak süspansiyon (15 mg/mL) hazırlamak için aşağıdaki prosedür izlenmelidir:

1. Belirlenen taşıyıcı çözelti (koruyucu olarak %0.05 oranında sodyum benzoat içeren su) miktarını behere ekleyiniz.

2. Belirlenen miktarda TAMIFLU kapsüllerini açın ve kapsüllerin içeriğini beherdeki koruyucu içeren su çözeltisine dökünüz.
3. Uygun karıştırma aparatıyla 2 dakika boyunca karıştırınız. (Not: Etkin madde olan oseltamivir fosfat, suda tamamen çözünür. Süspansiyon, TAMIFLU kapsüllerin çözünmeyen yardımcı maddeleri nedeniyle oluşur.)
4. Süspansiyon amber renkli cam ya da polietilenterefitalat (PET) şişeye aktarılmalıdır. Saçılmaları engellemek için huni kullanılabilir.
5. Şişenin üzerine, “Kullanmadan Önce Yavaşça Çalkalayınız” ibaresi yer alan bir etiket yapıştırılmalıdır. (Not: Hava tutumunu önlemek için kullanmadan önce hazırlanan süspansiyon çalkalanmalıdır)
6. Ebeveyn veya refakatçi kişi, ilacın tamamı hastaya verildikten sonra geriye kalan çözeltinin atılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Bu uyarının şişenin üzerine yapıştırılacak bir etiketle yapılması tavsiye edilmektedir.
7. Aşağıda anlatılan saklama koşullarına göre, son kullanma tarihini belirten bir etiket yapıştırılmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Şişenin üzerine, hastanın adını, ilacın adını ve eczane talimatlarıyla uyumlu şekilde diğer gerekli bilgileri içeren bir etiket yapıştırılmalıdır. Uygun dozlama talimatları için aşağıdaki tabloya bakınız.

TAMIFLU Kapsül Kullanılarak Eczanede Hazırlanan 6 mg/ml Süspansiyonun Bebekler, Bir Yaşındaki Çocuklar veya Bir Yaşından Daha Büyük Çocuklar için Doz Çizelgesi

Vücut Ağırlığı (kg)	Doz (mg)	Doza Göre Hacim 6 mg/mL	Tedavi Dozu (5 günlük)	Profilaksi Dozu (10 günlük)
10 kg ila 15 kg	30 mg	5 mL	Günde iki kez 5 mL	Günde bir kez 5 mL
> 15 ve < 23	45 mg	7.5 mL	Günde iki kez 7.5 mL	Günde bir kez 7.5
> 23 ve < 40	60 mg	10 mL	Günde iki kez 10 mL	Günde bir kez 10
> 40 kg	75 mg	12.5 mL	Günde iki kez 12.5 mL	Günde bir kez 12.5

Süspansiyon, küçük miktarların ölçülmesi için dereceli bir oral şırınga yardımıyla hastaya verilir. Mümkünse, her bir hasta için uygun doza karşılık gelen seviye işaretlenmelidir.

Uygun dozdaki süspansiyon, ilacın acı tadını maskelemek için refakatçi tarafından, şekerli su, çikolata şurubu, vişne şurubu veya tatlı gıdalar (karamel veya yumuşak şekerleme sosu gibi) gibi eşit miktarda tatlı bir gıdalla karıştırılarak verilmelidir.

Ø 1 Yaşından Küçük Bebekler

Bu prosedür, bir hastanın 5 günlük tedavisi veya 10 günlük profilaksisi boyunca yeterli olacak dozu sağlamak üzere 6 mg/mL konsantrasyonunda çözeltinin hazırlanmasını anlatmaktadır.

Eczacı, TAMIFLU 30 mg, 45 mg veya 75 mg kapsül ile, koruyucu olarak 0.05 ağırlık/hacim oranında sodyum benzoat içeren su kullanarak süspansiyonu (6 mg/mL) hazırlayabilir.

Öncelikle, her bir hasta için hazırlanacak ve hastaya verilecek toplam hacim hesaplanmalıdır. Gerekli toplam hacim, hastanın ağırlığına göre aşağıdaki tabloda verilen tavsiyelere uyarak hesaplanmalıdır. 10 doza kadar doğru hacmin çekilebilmesi için (5 gün süreli tedavi için günlük çekilen 2 doz) ölçüm kaybını gösteren kolon dikkate alınmalıdır.

Hastanın Ağırlığına Göre Hazırlanacak Süspansiyon (10 mg/mL) Hacmi

Vücut Ağırlığı (kg)	Ölçüm Kayıpları Dikkate Alınmadığında Hasta Ağırlığına Göre Hazırlanacak Toplam Hacim (mL)	Ölçüm Kayıpları Dikkate Alındığında Hasta Ağırlığına Göre Hazırlanacak Toplam Hacim (mL)
≤ 7 kg	40 mL'ye kadar	50 ml
> 7 ve < 12 kg	50 mL	60 ml veya 75 ml*

*Kullanılan kapsül dozuna bağlıdır.

İkinci olarak, aşağıdaki tabloya uyarak, gerekli kapsül sayısı ve hazırlanacak süspansiyonun (6 mg/mL) toplam hacmini (yukarıdaki tabloya göre hesaplanan) oluşturmak için taşıyıcı çözelti (koruyucu olarak %0.1 oranında sodyum benzoat içeren su) miktarı belirlenmelidir.

Gerekli Kapsül Sayısı ve Hazırlanacak Süspansiyonun (6 mg/mL) Toplam Hacmini Oluşturmak için Taşıyıcı Çözelti Miktarı

Hazırlanacak Süspansiyonun Toplam Hacmi	Gerekli TAMIFLU kapsül sayısı (mg oseltamivir)			Gerekli Taşıyıcı Çözelti Hacmi
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 mL	4 kapsül (300 mg)	Alternatif kapsül formunu kullanınız*	10 kapsül (300 mg)	49.5 mL
45 mL	Alternatif kapsül formunu kullanınız*	8 kapsül (360 mg)	12 kapsül (360 mg)	59.5 mL
75 mL	6 kapsül (450 mg)	10 kapsül (450 mg)	15 kapsül (450 mg)	74 ml

* Hedef konsantrasyona ulaşmak için tam sayıda kapsül hesaplanamamaktadır; dolayısıyla, alternatif kapsül dozu kullanılmalıdır.

Üçüncü olarak, TAMIFLU kapsüller kullanılarak süspansiyon (6 mg/mL) hazırlamak için aşağıdaki prosedür izlenmelidir:

1. Belirlenen taşıyıcı çözelti (koruyucu olarak %0.05 oranında sodyum benzoat içeren su) miktarını behere ekleyiniz.
2. Belirlenen miktarda TAMIFLU kapsüllerini açın ve kapsüllerin içeriğini beherdeki koruyucu içeren su çözeltisine dökünüz.
3. Uygun karıştırma aparatıyla 2 dakika boyunca karıştırınız. (Not: Etkin madde olan oseltamivir fosfat, suda tamamen çözünür. Süspansiyon, TAMIFLU kapsüllerin çözünmeyen yardımcı maddeleri nedeniyle oluşur.)Süspansiyon

amber renkli cam ya da polietilentereftalat (PET) şişeye aktarılmalıdır. Saçılmaları engellemek için huni kullanılabilir.

4. Şişeyi çocuk kilidi bulunan bir kapakla kapatınız.
5. Şişenin üzerine, “Kullanmadan Önce Yavaşça Çalkalayınız” ibaresi yer alan bir etiket yapıştırılmalıdır. (Not: Hava tutumunu önlemek için kullanmadan önce hazırlanan süspansiyon çalkalanmalıdır)
6. Ebeveyn veya refakatçi kişi, ilacın tamamı hastaya verildikten sonra geriye kalan çözeltinin atılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Bu uyarının şişenin üzerine yapıştırılacak bir etiketle yapılması tavsiye edilmektedir.

Aşağıda anlatılan saklama koşullarına göre, son kullanma tarihini belirten bir etiket yapıştırılmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Şişenin üzerine, hastanın adını, ilacın adını ve eczane talimatlarıyla uyumlu şekilde diğer gerekli bilgileri içeren bir etiket yapıştırılmalıdır. Uygun dozlama talimatları için aşağıdaki tabloya bakınız.

TAMIFLU Kapsül Kullanılarak Eczanede Hazırlanan Süspansiyonun (6 mg/mL) 1 Yaşından Küçük Bebekler İçin Doz Çizelgesi

Vücut Ağırlığı (en yakın 0.5 kg'a yuvarlanmış)	Doz (mg)	Doz başına hacim (6 mg/mL)	Tedavi Dozu (5 günlük)	Profilaksi Dozu (10 günlük)	Kullanılacak şırınga büyüklüğü (0.1 mL dereceli)
3 kg	9 mg	1.5 mL	Günde iki kez 1.5 mL	Günde bir kez 1.5 mL	2 mL veya 3.0 mL
3.5 kg	10.5 mg	1.8 mL	Günde iki kez 1.8 mL	Günde bir kez 1.8 mL	2 mL veya 3.0 mL
4 kg	12 mg	2.0 mL	Günde iki kez 2.0 mL	Günde bir kez 2.0 mL	2 mL veya 3.0 mL
4.5 kg	13.5 mg	2.3 mL	Günde iki kez 2.3 mL	Günde bir kez 2.3 mL	2 mL veya 3.0 mL
5 kg	15 mg	2.5 mL	Günde iki kez 2.5 mL	Günde bir kez 2.5 mL	3.0 mL
5.5 kg	16.5 mg	2.8 mL	Günde iki kez 2.8 mL	Günde bir kez 2.8 mL	3.0 mL
6 kg	18 mg	3.0 mL	Günde iki kez 3.0 mL	Günde bir kez 3.0 mL	3.0 mL (veya 5.0 mL)
6.5 kg	19.5 mg	3.3 mL	Günde iki kez 3.3 mL	Günde bir kez 3.3 mL	5.0 mL
7 kg	21 mg	3.5 mL	Günde iki kez 3.5 mL	Günde bir kez 3.5 mL	5.0 mL

7.5 kg	22.5 mg	3.8 mL	Günde iki kez 3.8 mL	Günde bir kez 3.8 mL	5.0 mL
8 kg	24 mg	4.0 mL	Günde iki kez 4.0 mL	Günde bir kez 4.0 mL	5.0 mL
8.5 kg	25.5 mg	4.3 mL	Günde iki kez 4.3 mL	Günde bir kez 4.3 mL	5.0 mL
9 kg	27 mg	4.5 mL	Günde iki kez 4.5 mL	Günde bir kez 4.5 mL	5.0 mL
9.5 kg	28.5 mg	4.8 mL	Günde iki kez 4.8 mL	Günde bir kez 4.8 mL	5.0 mL
10 kg	30 mg	5.0 mL	Günde iki kez 5.0 mL	Günde bir kez 5.0 mL	5.0 mL

Süspansiyon, küçük miktarların ölçülmesi için dereceli bir oral şırınga yardımıyla hastaya verilir. Mümkünse, her bir hasta için uygun doza karşılık gelen seviye işaretlenmelidir.

Uygun dozdaki süspansiyon, ilacın acı tadını maskelemek için refakatçi tarafından, şekerli su, çikolata şurubu, vişne şurubu veya tatlı gıdalar (karamel veya yumuşak şekerleme sosu gibi) gibi eşit miktarda tatlı bir gıdayla karıştırılarak verilmelidir.

Evde Hazırlanması

Piyasada TAMIFLU oral süspansiyon mevcut olmadığında, bir eczanede TAMIFLU kapsülden hazırlanan süspansiyon kullanılabilir (Detaylı talimatlar bu bölümde önceki sayfalarda yer almaktadır.). Eğer süspansiyonun eczanede hazırlanması mümkün değilse, evde de hazırlanabilir.

Gerekli dozu içeren kapsül formu mevcutsa, bu kapsülü açıp kapsülün içeriği en fazla bir çay kaşığı tatlı gıdayla karıştırılarak verilir. İlacın acı tadı, şekerli su, çikolata şurubu, vişne şurubu veya tatlı gıdalar (karamel veya yumuşak şekerleme sosu gibi) ile karıştırılarak maskelenebilir. Karışım iyice karıştırılmalı ve tamamı hastaya verilmelidir. Karışım hazırlandıktan sonra hemen yutulmalıdır.

Yalnızca 75 mg kapsül mevcut olduğunda ve 30 mg veya 45 mg dozlara ihtiyaç duyulduğunda, karışımın hazırlanması ilave birkaç adım içerir. Detaylı talimatlar, TAMIFLU kapsülün Kullanma Talimatı'nda yer almaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No:4
D/101 Maslak 34396
Sarıyer- İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00
Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

129/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 05.10.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ