

UA/19006/02/02
rej 21.12.2024

OSELOW 30/45/75

Oseltamivir Phosphate Capsules 30 mg, 45 mg and 75 mg

Name of the medicinal product

OSELOW 30/45/75 (Oseltamivir Phosphate Capsules 30/45/75 mg)

Label claim:

Oseltamivir Phosphate Capsules 30/45/75 mg

Each hard gelatin capsule contains oseltamivir phosphate Ph.Eur equivalent to oseltamivir 30/45/75 mg

For the full list of excipients, see pharmaceutical particulars.

Pharmaceutical form

Oseltamivir Phosphate Capsules 30 mg

Size "4" hard gelatin capsules with light yellow opaque colour body with black colour band, imprinted with "M" and light yellow opaque colour cap imprinted with "30 mg".

Oseltamivir Phosphate Capsules 45 mg

Size "4" hard gelatin capsules with grey opaque colour body with black colour band, imprinted with "M" and grey opaque colour cap imprinted with "45 mg".

Oseltamivir Phosphate Capsules 75 mg

Size "2" hard gelatin capsules with grey opaque colour body with black colour band, imprinted with "M" and light yellow opaque colour cap imprinted with "75 mg".

Clinical particulars

Therapeutic indications

Treatment of influenza

Oseltamivir Phosphate is indicated in adults and children including full term neonates who present with symptoms typical of influenza, when influenza virus is circulating in the community. Efficacy has been demonstrated when treatment is initiated within two days of first onset of symptoms.

Prevention of influenza

- Post-exposure prevention in individuals 1 year of age or older following contact with a clinically diagnosed influenza case when influenza virus is circulating in the community.
- The appropriate use of Oseltamivir Phosphate for prevention of influenza should be determined on a case by case basis by the circumstances and the population requiring protection. In exceptional situations (e.g. in case of a mismatch between the circulating and vaccine virus strains, and a pandemic situation) seasonal prevention could be considered in individuals one year of age or older.
- Oseltamivir Phosphate is indicated for post-exposure prevention of influenza in infants less than 1 year of age during a pandemic influenza outbreak.

Oseltamivir Phosphate is not a substitute for influenza vaccination.

The use of antivirals for the treatment and prevention of influenza should be determined on the basis of official recommendations. Decisions regarding the use of oseltamivir for treatment and prophylaxis should take into consideration what is known about the characteristics of the circulating influenza viruses, available information on influenza drug susceptibility patterns for each season and the impact of the disease in different geographical areas and patient



populations.

Posology and method of administration

Posology

Oseltamivir Phosphate hard capsules and Oseltamivir Phosphate suspension are bioequivalent formulations. 75 mg doses can be administered as either

- one 75 mg capsule or
- one 30 mg capsule plus one 45 mg capsule or
- by administering one 30 mg dose plus one 45 mg dose of suspension.

Commercially manufactured Oseltamivir Phosphate powder for oral suspension (6 mg/ml) is the preferred product for paediatric and adult patients who have difficulties swallowing capsules or where lower doses are needed.

Adults, and adolescents 13 years and over

Treatment: The recommended oral dose is 75 mg oseltamivir twice daily for 5 days for adolescents (13 to 17 years of age) and adults.

Body Weight	Recommended dose for 5 days	Recommended dose for 10 days* Immunocompromised Patients
> 40 kg	75 mg twice daily	75 mg twice daily

* The recommended treatment duration in immunocompromised adults and adolescents is 10 days.

See *Special Populations, Immunocompromised Patients* for more information.

Treatment should be initiated as soon as possible within the first two days of onset of symptoms of influenza.

Post-exposure prevention: The recommended dose for prevention of influenza following close contact with an infected individual is 75 mg oseltamivir once daily for 10 days for adolescents (13 to 17 years of age) and adults.

Body Weight	Recommended dose for 10 days	Recommended dose for 10 days Immunocompromised Patients
> 40 kg	75 mg once daily	75 mg once daily

Therapy should begin as soon as possible within two days of exposure to an infected individual.

Prevention during an influenza epidemic in the community: The recommended dose for prevention of influenza during a community outbreak is 75 mg oseltamivir once daily for up to 6 weeks (or up to 12 weeks in immunocompromised patients).

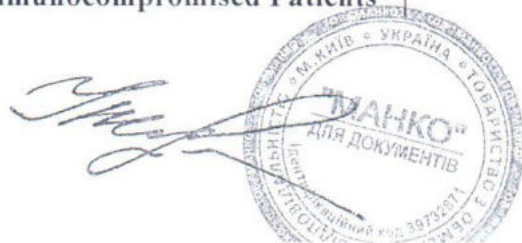
Paediatric population

Children 1 to 12 years of age

Oseltamivir Phosphate 30 mg, 45 mg and 75 mg capsules and oral suspension are available for infants and children 1 year of age or older

Treatment: The following weight-adjusted dosing regimens are recommended for treatment of infants and children 1 year of age or older:

Body Weight	Recommended dose for 5 days	Recommended dose for 10 days* Immunocompromised Patients
-------------	-----------------------------	---



10 kg to 15 kg	30 mg twice daily	30 mg twice daily
> 15 kg to 23 kg	45 mg twice daily	45 mg twice daily
> 23 kg to 40 kg	60 mg twice daily	60 mg twice daily
> 40 kg	75 mg twice daily	75 mg twice daily

*The recommended treatment duration in immunocompromised children (≥ 1 year old) is 10 days. See Special Populations, Immunocompromised Patients for more information. Treatment should be initiated as soon as possible within the first two days of onset of symptoms of influenza.

Post-exposure prevention: The recommended post-exposure prevention dose of Oseltamivir Phosphate is:

Body Weight	Recommended dose for 10 days	Recommended dose for 10 days For Immunocompromised Patients
10 kg to 15 kg	30 mg once daily	30 mg once daily
> 15 kg to 23 kg	45 mg once daily	45 mg once daily
> 23 kg to 40 kg	60 mg once daily	60 mg once daily
> 40 kg	75 mg once daily	75 mg once daily

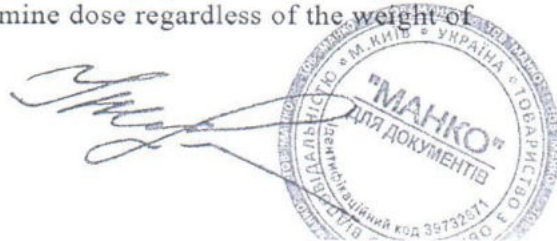
Prevention during an influenza epidemic in the community: Prevention during an influenza epidemic has not been studied in children below 12 years of age.

Infants 0 - 12 months of age

Treatment: The recommended treatment dose for infants 0 - 12 months of age is 3 mg/kg twice daily. This is based upon pharmacokinetic and safety data indicating that this dose in infants 0-12 months provides plasma concentrations of the pro-drug and active metabolite that are anticipated to be clinically efficacious with a safety profile comparable to that seen in older children and adults. The following dosing regimen is recommended for treatment of infants 0-12 months of age:

Body weight*	Recommended dose for 5 days	Recommended dose for 10 days** Immunocompromised Patients
3 kg	9 mg twice daily	9 mg twice daily
4 kg	12 mg twice daily	12 mg twice daily
5 kg	15 mg twice daily	15 mg twice daily
6 kg	18 mg twice daily	18 mg twice daily
7 kg	21 mg twice daily	21 mg twice daily
8 kg	24 mg twice daily	24 mg twice daily
9 kg	27 mg twice daily	27 mg twice daily
10 kg	30 mg twice daily	30 g twice daily

* This table is not intended to contain all possible weights for this population. For all patients under the age of 1 year, 3 mg/kg should be used to determine dose regardless of the weight of



the patient.

Treatment should be initiated as soon as possible within the first two days of onset of symptoms of influenza.

** The recommended duration in immunocompromised infants (0-12 months old) is 10 days. See *Special Populations, Immunocompromised Patients* for more information.

This dosing recommendation is not intended for premature infants, i.e. those with a post-conceptual age less than 36 weeks. Insufficient data are available for these patients, in whom different dosing may be required due to the immaturity of physiological functions.

Post-exposure prevention: The recommended prophylaxis dose for infants less than 1 year of age during a pandemic influenza outbreak is half of the daily treatment dose. This is based upon clinical data in infants and children 1 year of age or older and adults showing that a prophylaxis dose equivalent to half the daily treatment dose is clinically efficacious for the prevention of influenza. The following age-adjusted dosing prophylaxis regimen is recommended for infants 0 - 12 months of age.

Age	Recommended dose for 10 days	Recommended dose for 10 days Immunocompromised Patients
0 - 12 months	3 mg/kg once daily	3 mg/kg once daily

This dosing recommendation is not intended for premature infants, i.e. those with a post-conceptual age less than 36 weeks. Insufficient data are available for these patients, in whom different dosing may be required due to the immaturity of physiological functions.

Prevention during an influenza epidemic in the community: Prevention during an influenza epidemic has not been studied in children 0-12 months of age.

Special populations

Hepatic impairment

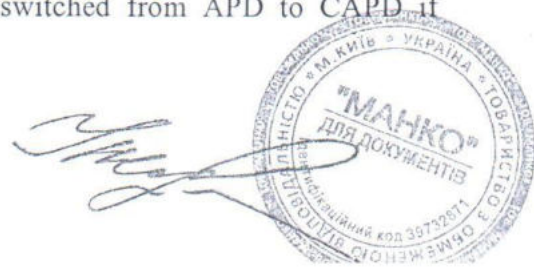
No dose adjustment is required either for treatment or for prevention in patients with hepatic dysfunction. No studies have been carried out in paediatric patients with hepatic disorder.

Renal impairment

Treatment of influenza: Dose adjustment is recommended for adults and adolescents (13 to 17 years of age) with moderate or severe renal impairment. Recommended doses are detailed in the table below.

Creatinine clearance	Recommended dose for treatment
> 60 (ml/min)	75 mg twice daily
> 30 to 60 (ml/min)	30 mg (suspension or capsules) twice daily
> 10 to 30 (ml/min)	30 mg (suspension or capsules) once daily
≤ 10 (ml/min)	Not recommended (no data available)
Haemodialysis patients	30 mg after each haemodialysis session
Peritoneal dialysis patients*	30 mg (suspension or capsules) single dose

* Data derived from studies in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients; the clearance of oseltamivir carboxylate is expected to be higher when automated peritoneal dialysis (APD) mode is used. Treatment mode can be switched from APD to CAPD if considered necessary by a nephrologist.



Prevention of influenza: Dose adjustment is recommended for adults and adolescents (13 to 17 years of age) with moderate or severe renal impairment as detailed in the table below.

Creatinine clearance	Recommended dose for prevention
> 60 (ml/min)	75 mg once daily
> 30 to 60 (ml/min)	30 mg (suspension or capsules) once daily
> 10 to 30 (ml/min)	30 mg (suspension or capsules) every second day
≤ 10 (ml/min)	Not recommended (no data available)
Haemodialysis patients	30 mg after every second haemodialysis session
Peritoneal dialysis patients*	30 g (suspension or capsules) once weekly

* Data derived from studies in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients; the clearance of oseltamivir carboxylate is expected to be higher when automated peritoneal dialysis (APD) mode is used. Treatment mode can be switched from APD to CAPD if considered necessary by a nephrologist.

There is insufficient clinical data available in infants and children (12 years of age and younger) with renal impairment to be able to make any dosing recommendation.

Elderly

No dose adjustment is required, unless there is evidence of moderate or severe renal impairment.

Immunocompromised patients

Treatment: For treatment of influenza, the recommended duration for immunocompromised patients is 10 days. No dose adjustment is necessary. Treatment should be initiated as soon as possible within the first two days of onset of symptoms of influenza.

Seasonal prophylaxis: Longer duration of seasonal prophylaxis up to 12 weeks has been evaluated in immunocompromised patients.

Method of administration

Oral use.

Patients who are unable to swallow capsules may receive appropriate doses of Oseltamivir Phosphate suspension.

Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

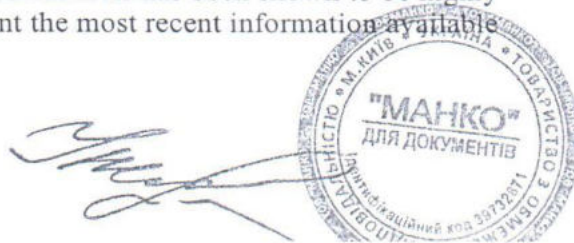
Special warnings and precautions for use

Oseltamivir is effective only against illness caused by influenza viruses. There is no evidence for efficacy of oseltamivir in any illness caused by agents other than influenza viruses.

Oseltamivir Phosphate is not a substitute for influenza vaccination.

Use of Oseltamivir Phosphate must not affect the evaluation of individuals for annual influenza vaccination. The protection against influenza lasts only as long as Oseltamivir Phosphate is administered. Oseltamivir Phosphate should be used for the treatment and prevention of influenza only when reliable epidemiological data indicate that influenza virus is circulating in the community.

Susceptibility of circulating influenza virus strains to oseltamivir has been shown to be highly variable. Therefore, prescribers should take into account the most recent information available



132

on oseltamivir susceptibility patterns of the currently circulating viruses when deciding whether to use Oseltamivir Phosphate.

Severe concomitant condition

No information is available regarding the safety and efficacy of oseltamivir in patients with any medical condition sufficiently severe or unstable to be considered at imminent risk of requiring hospitalization.

Immunocompromised patients

The efficacy of oseltamivir in either treatment or prophylaxis of influenza in immunocompromised patients has not been firmly established.

Cardiac / respiratory disease

Efficacy of oseltamivir in the treatment of subjects with chronic cardiac disease and/or respiratory disease has not been established. No difference in the incidence of complications was observed between the treatment and placebo groups in this population.

Paediatric population

No data allowing a dose recommendation for premature children (< 36 weeks post-conceptual age) are currently available.

Severe renal impairment

Dose adjustment is recommended for both treatment and prevention in adolescents (13 to 17 years of age) and adults with severe renal impairment. There is insufficient clinical data available in infants and children (1 year of age or older) with renal impairment to be able to make any dosing recommendation.

Neuropsychiatric events

Neuropsychiatric events have been reported during administration of Oseltamivir Phosphate in patients with influenza, especially in children and adolescents. These events are also experienced by patients with influenza without oseltamivir administration. Patients should be closely monitored for behavioral changes, and the benefits and risks of continuing treatment should be carefully evaluated for each patient

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic properties of oseltamivir, such as low protein binding and metabolism independent of the CYP450 and glucuronidase systems, suggest that clinically significant drug interactions via these mechanisms are unlikely.

Probenecid

No dose adjustment is required when co-administering with probenecid in patients with normal renal function. Co-administration of probenecid, a potent inhibitor of the anionic pathway of renal tubular secretion, results in an approximate 2-fold increase in exposure to the active metabolite of oseltamivir.

Amoxicillin

Oseltamivir has no kinetic interaction with amoxicillin, which is eliminated via the same pathway, suggesting that oseltamivir interaction with this pathway is weak.

Renal elimination

Clinically important drug interactions involving competition for renal tubular secretion are unlikely, due to the known safety margin for most of these substances, the elimination



characteristics of the active metabolite (glomerular filtration and anionic tubular secretion) and the excretion capacity of these pathways. However, care should be taken when prescribing oseltamivir in subjects when taking co-excreted agents with a narrow therapeutic margin (e.g. chlorpropamide, methotrexate, phenylbutazone).

Additional information

No pharmacokinetic interactions between oseltamivir or its major metabolite have been observed when co-administering oseltamivir with paracetamol, acetylsalicylic acid, cimetidine, antacids (magnesium and aluminium hydroxides and calcium carbonates), rimantadine or warfarin (in subjects stable on warfarin and without influenza).

Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Influenza is associated with adverse pregnancy and foetal outcomes, with a risk of major congenital malformations, including congenital heart defects. A large amount of data on oseltamivir exposure of pregnant women from post-marketing reports and observational studies (more than 1000 exposed outcomes during the first trimester) indicate no malformative nor fetoneonatal toxicity by oseltamivir.

However, in one observational study, while the overall malformation risk was not increased, the results for major congenital heart defects diagnosed within 12 months of birth were not conclusive. In this study, the rate of major congenital heart defects following oseltamivir exposure during the first trimester was 1.76% (7 infants out of 397 pregnancies) compared to 1.01% in unexposed pregnancies from the general population (Odds Ratio 1.75, 95 % Confidence Interval 0.51 to 5.98). The clinical significance of this finding is not clear, as the study had limited power. Additionally, this study was too small to reliably assess individual types of major malformations; moreover, women exposed to oseltamivir and women unexposed could not be made fully comparable, in particular whether or not they had influenza.

Animal studies do not indicate reproductive toxicity.

The use of Oseltamivir Phosphate may be considered during pregnancy if necessary and after considering the available safety and benefit information (for data on benefit in pregnant women please refer to section 5.1 "treatment of influenza in pregnant women"), and the pathogenicity of the circulating influenza virus strain.

Breastfeeding

In lactating rats, oseltamivir and the active metabolite are excreted in milk. Very limited information is available on children breast-fed by mothers taking oseltamivir and on excretion of oseltamivir in breast milk. Limited data demonstrated that oseltamivir and the active metabolite were detected in breast milk, however the levels were low, which would result in a subtherapeutic dose to the infant. Considering this information, the pathogenicity of the circulating influenza virus strain and the underlying condition of the breastfeeding woman, administration of oseltamivir may be considered, where there are clear potential benefits to breastfeeding mothers.

Fertility

Based on preclinical data, there is no evidence that Oseltamivir Phosphate has an effect on male or female fertility.

Effects on ability to drive and use machines

Oseltamivir Phosphate has no influence on the ability to drive and use machines.

Undesirable effects

Summary of the safety profile



The overall safety profile of Oseltamivir Phosphate is based on data from 6049 adult/adolescent and 1473 paediatric patients treated with Oseltamivir Phosphate or placebo for influenza, and on data from 3990 adult/adolescent and 253 paediatric patients receiving Oseltamivir Phosphate or placebo/no treatment for the prophylaxis of influenza in clinical trials. In addition, 245 immunocompromised patients (including 7 adolescents and 39 children) received Oseltamivir Phosphate for the treatment of influenza and 475 immunocompromised patients (including 18 children, of these 10 Oseltamivir Phosphate and 8 placebo) received Oseltamivir Phosphate or placebo for the prophylaxis of influenza. In adults/adolescents, the most commonly reported adverse reactions (ARs) were nausea and vomiting in the treatment studies, and nausea in the prevention studies. The majority of these ARs were reported on a single occasion on either the first or second treatment day and resolved spontaneously within 1-2 days. In children, the most commonly reported adverse reaction was vomiting. In the majority of patients, these ARs did not lead to discontinuation of Oseltamivir Phosphate. The following serious adverse reactions have been rarely reported since oseltamivir has been marketed: Anaphylactic and anaphylactoid reactions, hepatic disorders (fulminant hepatitis, hepatic function disorder and jaundice), angioneurotic oedema, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, gastrointestinal bleeding and neuropsychiatric disorders.

Tabulated list of adverse reactions

The ARs listed in the tables below fall into the following categories: Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), and very rare ($< 1/10,000$). ARs are added to the appropriate category in the tables according to the pooled analysis from clinical studies.

Treatment and prevention of influenza in adults and adolescents:

In adult/adolescent treatment and prevention studies, ARs that occurred the most frequently at the recommended dose (75 mg bid for 5 days for treatment and 75 mg od for up to 6 weeks for prophylaxis) are shown in Table 1.

The safety profile reported in subjects who received the recommended dose of Oseltamivir Phosphate for prophylaxis (75 mg once daily for up to 6 weeks) was qualitatively similar to that seen in the treatment studies, despite a longer duration of dosing in the prophylaxis studies. Table 1 Adverse reactions in studies investigating Oseltamivir Phosphate for treatment and prevention of influenza in adults and adolescents or through post-marketing surveillance

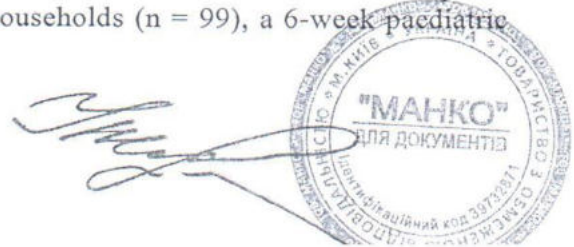
System Organ Class (SOC)	Adverse reactions according to frequency			
	Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations		Bronchitis, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Upper respiratory tract infections, Sinusitis		
Blood and lymphatic system disorders				Thrombocytopenia
Immune system disorders			Hypersensitivity reaction	Anaphylactic reactions, Anaphylactoid reactions



Psychiatric disorders				Agitation, Abnormal behavior, Anxiety, Confusion, Delusions, Delirium, Hallucination, Nightmares, Self-injury
Nervous system disorders	Headache	Insomnia	Altered level of consciousness, Convulsion	
Eye disorders				Visual disturbance
Cardiac disorders			Cardiac arrhythmia	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough, Sore throat, Rhinorrhea		
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting Abdominal pain (incl. Upper abdominal pain), Dyspepsia		Gastrointestinal bleedings, Haemorrhagic colitis
Hepatobiliary disorders			Elevated liver enzymes	Fulminant hepatitis, Hepatic failure, Hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders			Eczema, Dermatitis, Rash, Urticaria	Angioneurotic oedema, Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis
General disorders and administration site conditions		Pain Dizziness (incl. vertigo), Fatigue, Pyrexia, Pain in limb		

Treatment and prevention of influenza in children:

A total of 1473 children (including otherwise healthy children aged 1-12 years old and asthmatic children aged 6-12 years old) participated in clinical studies of oseltamivir given for the treatment of influenza. Of those, 851 children received treatment with oseltamivir suspension. A total of 158 children received the recommended dose of Oseltamivir Phosphate once daily in a post-exposure prophylaxis study in households (n = 99), a 6-week paediatric



seasonal prophylaxis study (n = 49) and a 12-week paediatric seasonal prophylaxis study in immunocompromised subjects (n = 10).

Table 2 shows the most frequently reported ARs from paediatric clinical trials.

Table 2 Adverse reactions in studies investigating Oseltamivir Phosphate for treatment and prevention of influenza in children (age/weight based dosing [30 mg to 75 mg o.d.]

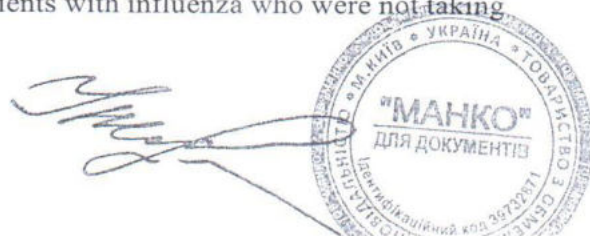
System Class (SOC)	Organ	Adverse reactions according to frequency			
		Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations			Otitis media,		
Nervous system disorders			Headache		
Eye disorders:			Conjunctivitis (including red eyes, eye discharge and eye pain)		
Ear and labyrinth disorders:			Earache	Tympanic membrane disorder	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough, Nasal congestion	Rhinorrhea		
Gastrointestinal disorders		Vomiting	Abdominal pain (incl. upper abdominal pain), Dyspepsia, Nausea		
Skin and subcutaneous tissue disorders				Dermatitis (including allergic and atopic dermatitis)	

Description of selected adverse reactions

Psychiatric disorders and nervous system disorders

Influenza can be associated with a variety of neurologic and behavioral symptoms which can include events such as hallucinations, delirium, and abnormal behavior, in some cases resulting in fatal outcomes. These events may occur in the setting of encephalitis or encephalopathy but can occur without obvious severe disease.

In patients with influenza who were receiving Oseltamivir Phosphate, there have been post-marketing reports of convulsions and delirium (including symptoms such as altered level of consciousness, confusion, abnormal behavior, delusions, hallucinations, agitation, anxiety, nightmares), in a very few cases resulting in self-injury or fatal outcomes. These events were reported primarily among paediatric and adolescent patients and often had an abrupt onset and rapid resolution. The contribution of Oseltamivir Phosphate to those events is unknown. Such neuropsychiatric events have also been reported in patients with influenza who were not taking



Oseltamivir Phosphate.

Hepato-biliary disorders

Hepato-biliary system disorders, including hepatitis and elevated liver enzymes in patients with influenza-like illness. These cases include fatal fulminant hepatitis/hepatic failure.

Other special populations

Paediatric population (infants less than one year of age)

In two studies to characterize the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety profile of oseltamivir therapy in 135 influenza infected children less than one year of age, the safety profile was similar among age cohorts with vomiting, diarrhoea and diaper rash being the most frequently reported adverse events. Insufficient data are available for infants who have a post-conceptual age of less than 36 weeks. Safety information available on oseltamivir administered for treatment of influenza in infants less than one year of age from prospective and retrospective observational studies (comprising together more than 2,400 infants of that age class), epidemiological databases research and post-marketing reports suggest that the safety profile in infants less than one year of age is similar to the established safety profile of children aged one year and older.

Older people and patients with chronic cardiac and/or respirator disease

The population included in the influenza treatment studies is comprised of otherwise healthy adults/adolescents and patients "at risk" (patients at higher risk of developing complications associated with influenza, e.g. older people and patients with chronic cardiac or respiratory disease). In general, the safety profile in the patients "at risk" was qualitatively similar to that in otherwise healthy adults/adolescents.

Immunocompromised patients

The treatment of influenza in immunocompromised patients were evaluated in two studies receiving standard dose or high dose regimens (double dose or triple dose) of Oseltamivir Phosphate. The safety profile of Oseltamivir Phosphate observed in these studies was consistent with that observed in previous clinical trials where Oseltamivir Phosphate was administered for treatment of influenza in not-immunocompromised patients across all age groups (otherwise healthy patients or "at risk" patients [i.e., those with respiratory and/or cardiac co-morbidities]). The most frequent adverse reaction reported in immunocompromised children was vomiting (28%).

In a 12-week prophylaxis study in 475 immunocompromised patients, including 18 children 1 to 12 years of age and older, the safety profile in the 238 patients who received oseltamivir was consistent with that previously observed in Oseltamivir Phosphate prophylaxis clinical studies.

Children with pre-existing bronchial asthma

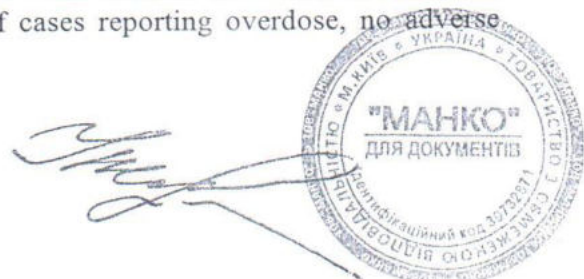
In general, the adverse reaction profile in children with pre-existing bronchial asthma was qualitatively similar to that of otherwise healthy children.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/ risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions (see details below).

Overdose

Reports of overdoses with Oseltamivir Phosphate have been received from clinical trials and during post-marketing experience. In the majority of cases reporting overdose, no adverse events were reported.



Adverse events reported following overdose were similar in nature and distribution to those observed with therapeutic doses of Oseltamivir Phosphate, described in section 4.8 Undesirable effects.

No specific antidote is known.

Paediatric population

Overdose has been reported more frequently for children than adults and adolescents. Caution should be exercised when preparing Oseltamivir Phosphate oral suspension and when administering Oseltamivir Phosphate products to children.

Pharmacological properties

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, neuraminidase inhibitors ATC code: J05AH02

Oseltamivir phosphate is a pro-drug of the active metabolite (oseltamivir carboxylate). The active metabolite is a selective inhibitor of influenza virus neuraminidase enzymes, which are glycoproteins found on the virion surface. Viral neuraminidase enzyme activity is important both for viral entry into uninfected cells and for the release of recently formed virus particles from infected cells, and for the further spread of infectious virus in the body.

Oseltamivir carboxylate inhibits influenza A and B neuraminidases *in vitro*. Oseltamivir phosphate inhibits influenza virus infection and replication *in vitro*. Oseltamivir given orally inhibits influenza A and B virus replication and pathogenicity *in vivo* in animal models of influenza infection at antiviral exposures similar to that achieved in man with 75 mg twice daily.

Antiviral activity of oseltamivir was supported for influenza A and B by experimental challenge studies in healthy volunteers.

Neuraminidase enzyme IC₅₀ values for oseltamivir for clinically isolated influenza A ranged from 0.1 nM to 1.3 nM, and for influenza B was 2.6 nM. Higher IC₅₀ values for influenza B, up to a median of 8.5 nM, have been observed in published studies.

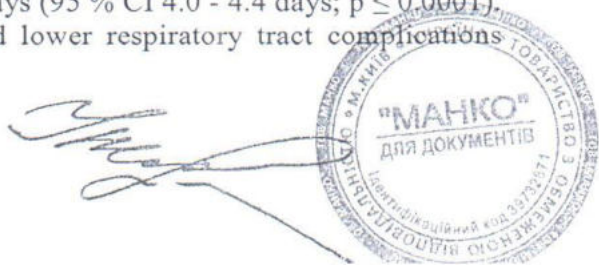
Clinical studies

Treatment of influenza infection

The indication is based on clinical studies of naturally occurring influenza in which the predominant infection was influenza A.

Oseltamivir is effective only against illnesses caused by influenza virus. Statistical analyses are therefore presented only for influenza- infected subjects. In the pooled treatment study population, which included both influenza-positive and -negative subjects (ITT), primary efficacy was reduced proportionally to the number of influenza-negative individuals. In the overall treatment population, influenza infection was confirmed in 67 % (range 46 % to 74 %) of the recruited patients. Of the older subjects, 64 % were influenza-positive and of those with chronic cardiac and/or respiratory disease 62 % were influenza positive. In all phase III treatment studies, patients were recruited only during the period in which influenza was circulating in the local community.

Adults and adolescents 13 years of age and older: Patients were eligible if they reported within 36 hours of onset of symptoms, had fever ≥ 37.8 °C, accompanied by at least one respiratory symptom (cough, nasal symptoms or sore throat) and at least one systemic symptom (myalgia, chills/sweats, malaise, fatigue or headache). In a pooled analysis of all influenza-positive adults and adolescents (N = 2,413) enrolled into treatment studies, oseltamivir 75 mg twice daily for 5 days reduced the median duration of influenza illness by approximately one day from 5.2 days (95 % CI 4.9 - 5.5 days) in the placebo group to 4.2 days (95 % CI 4.0 - 4.4 days; $p \leq 0.0001$). The proportion of subjects who developed specified lower respiratory tract complications



(mainly bronchitis) treated with antibiotics was reduced from 12.7 % (135/1,063) in the placebo group to 8.6 % (116/1,350) in the oseltamivir treated population ($p = 0.0012$).

Treatment of influenza in high risk populations: The median duration of influenza illness in older subjects (≥ 65 years) and in subjects with chronic cardiac and/or respiratory disease receiving oseltamivir 75 mg twice daily for 5 days was not reduced significantly. The total duration of fever was reduced by one day in the groups treated with oseltamivir. In influenza-positive older people, oseltamivir significantly reduced the incidence of specified lower respiratory tract complications (mainly bronchitis) treated with antibiotics from 19 % (52/268) in the placebo group to 12 % (29/250) in the oseltamivir treated population ($p = 0.0156$).

In influenza-positive patients with chronic cardiac and/or respiratory disease, the combined incidence of lower respiratory tract complications (mainly bronchitis) treated with antibiotics was 17 % (22/133) in the placebo group and 14 % (16/118) in the oseltamivir treated population ($p = 0.5976$).

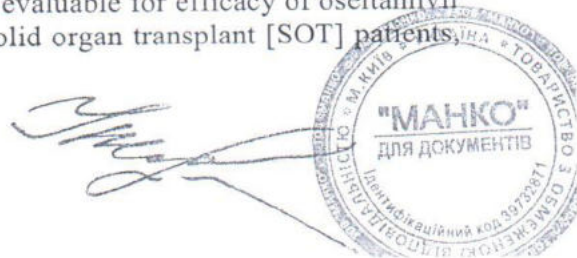
Treatment of influenza in pregnant women: No controlled clinical studies have been conducted on the use of oseltamivir in pregnant women, however, there is evidence from post-marketing and retrospective observational studies showing benefit of the current dosing regimen in this patient population in terms of lower morbidity/mortality. Results from pharmacokinetic analyses indicate a lower exposure to the active metabolite, however dose adjustments are not recommended for pregnant women in the treatment or prophylaxis of influenza.

Treatment of influenza in children: In a study of otherwise healthy children (65 % influenza-positive) aged 1 to 12 years (mean age 5.3 years) who had fever (≥ 37.8 °C) plus either cough or coryza, 67 % of influenza-positive patients were infected with influenza A and 33 % with influenza B. Oseltamivir treatment, started within 48 hours of onset of symptoms, significantly reduced the time to freedom from illness (defined as the simultaneous return to normal health and activity and alleviation of fever, cough and coryza) by 1.5 days (95 % CI 0.6 - 2.2 days; $p < 0.0001$) compared to placebo. Oseltamivir reduced the incidence of acute otitis media from 26.5 % (53/200) in the placebo group to 16 % (29/183) in the oseltamivir treated children ($p = 0.013$).

A second study was completed in 334 asthmatic children aged 6 to 12 years old of which 53.6 % were influenza-positive. In the oseltamivir treated group, the median duration of illness was not reduced significantly. By day 6 (the last day of treatment) FEV1 had increased by 10.8 % in the oseltamivir treated group compared to 4.7 % on placebo ($p = 0.0148$) in this population. The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Oseltamivir Phosphate in one or more subsets of the paediatric population in influenza. The indication in infants below the age of 1 is based upon extrapolation of efficacy data from older children and the recommended posology is based upon pharmacokinetic modelling data.

Treatment of influenza B infection: Overall, 15 % of the influenza-positive population were infected by influenza B, proportions ranging from 1 to 33 % in individual studies. The median duration of illness in influenza B infected subjects did not differ significantly between the treatment groups in individual studies. Data from 504 influenza B infected subjects were pooled across all studies for analysis. Oseltamivir reduced the time to alleviation of all symptoms by 0.7 days (95 % CI 0.1 - 1.6 days; $p = 0.022$) and the duration of fever (≥ 37.8 °C), cough and coryza by one day (95 % CI 0.4 - 1.7 days; $p < 0.001$) compared to placebo.

Treatment of influenza in immunocompromised patients: A randomized, double blind study, to evaluate safety and characterize the effects of oseltamivir on the development of resistant influenza virus (primary analysis) in influenza-infected immunocompromised patients, included 151 adult patients, 7 adolescents and 9 children evaluable for efficacy of oseltamivir (secondary analysis, not powered). The study included solid organ transplant [SOT] patients,



hematopoietic stem cell transplant [HSCT] patients, HIV positive patients with a CD4+ cell count <500 cells/mm³, patients on systemic immunosuppressive therapy, and those with haematological malignancy. These patients were randomized to be treated, within 96 hours of symptoms onset for a duration of 10 days. The treatment regimens were: standard dose (75 mg or weight adjusted dose for children) twice daily (73 adult patients, 4 adolescent patients and 4 children) or double dose (150 mg or weight-adjusted dose for children) twice daily (78 adult patients, 3 adolescent patients and 5 children) of oseltamivir.

The median time to resolution of symptoms (TTRS) for adults and adolescents was similar between the standard dose group (103.4 hours [95% CI 75.4-122.7]) and double dose group (107.2 hours [95% CI 63.9-140.0]). The TTRS for children was variable and the interpretation is limited by the small sample size. The proportion of adult patients with secondary infections in the standard dose group and double dose group was comparable (8.2% vs 5.1%). For adolescents and children, only one patient (an adolescent) in the standard dose group experienced a secondary infection (bacterial sinusitis).

A pharmacokinetics and pharmacodynamics study was conducted in severely immunocompromised children (≤ 12 years of age, n=30) receiving standard (75 mg or weight adjusted twice daily) vs. triple dose (225 mg or weight adjusted twice daily) oseltamivir for an adaptive dosing period of 5 to 20 days dependent on duration of viral shedding (mean treatment duration: 9 days). No patients in the standard dose group and 2 patients in the triple dose group reported secondary bacterial infections (bronchitis and sinusitis).

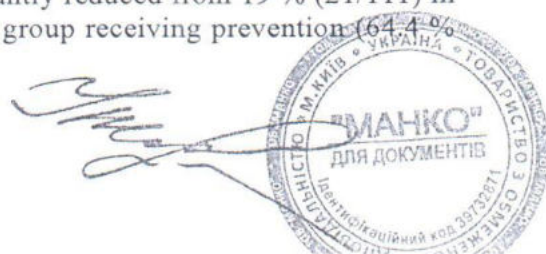
Prevention of influenza

The efficacy of oseltamivir in preventing naturally occurring influenza illness has been demonstrated in a post-exposure prevention study in households and two seasonal prevention studies. The primary efficacy parameter for all of these studies was the incidence of laboratory confirmed influenza. The virulence of influenza epidemics is not predictable and varies within a region and from season to season, therefore the number needed to treat (NNT) in order to prevent one case of influenza illness varies.

Post-exposure prevention: In a study in contacts (12.6 % vaccinated against influenza) of an index case of influenza, oseltamivir 75 mg once daily was started within 2 days of onset of symptoms in the index case and continued for seven days. Influenza was confirmed in 163 out of 377 index cases. Oseltamivir significantly reduced the incidence of clinical influenza illness occurring in the contacts of confirmed influenza cases from 24/200 (12 %) in the placebo group to 2/205 (1 %) in the oseltamivir group (92 % reduction [95 % CI 6 - 16; $p \leq 0.0001$]). The number needed to treat (NNT) in contacts of true influenza cases was 10 (95 % CI 9 - 12) and was 16 (95 % CI 15 - 19) in the whole population (ITT) regardless of infection status in the index case.

The efficacy of oseltamivir in preventing naturally occurring influenza illness has been demonstrated in a post-exposure prevention study in households that included adults, adolescents, and children aged 1 to 12 years, both as index cases and as family contacts. The primary efficacy parameter for this study was the incidence of laboratory-confirmed clinical influenza in the households. Oseltamivir prophylaxis lasted for 10 days. In the total population, there was a reduction in the incidence of laboratory-confirmed clinical influenza in households from 20 % (27/136) in the group not receiving prevention to 7 % (10/135) in the group receiving prevention (62.7 % reduction [95 % CI 26.0

.81.2; $p = 0.0042$]). In households of influenza-infected index cases, there was a reduction in the incidence of influenza from 26 % (23/89) in the group not receiving prevention to 11 % (9/84) in the group receiving prevention (58.5 % reduction [95 % CI 15.6 - 79.6; $p = 0.0114$]). According to subgroup analysis in children at 1 to 12 years of age, the incidence of laboratory-confirmed clinical influenza among children was significantly reduced from 19 % (21/111) in the group not receiving prevention to 7 % (7/104) in the group receiving prevention (64.4 %



reduction [95 % CI 15.8 - 85.0; p = 0.0188]). Among children who were not already shedding virus at baseline, the incidence of laboratory- confirmed clinical influenza was reduced from 21 % (15/70) in the group not receiving prevention to 4 % (2/47) in the group receiving prevention (80.1 % reduction [95 % CI 22.0 - 94.9; p = 0.0206]). The NNT for the total paediatric population was 9 (95 % CI 7 - 24) and 8 (95 % CI 6, upper limit not estimable) in the whole population (ITT) and in paediatric contacts of infected index cases (ITTII), respectively.

Post-exposure prevention of influenza in infants less than 1 year of age during a pandemic:

Prevention during an influenza pandemic has not been studied in controlled clinical studies in children 0-12 months of age.

Prevention during an influenza epidemic in the community: In a pooled analysis of two other studies conducted in unvaccinated otherwise healthy adults, oseltamivir 75 mg once daily given for 6 weeks significantly reduced the incidence of clinical influenza illness from 25/519 (4.8 %) in the placebo group to 6/520 (1.2 %) in the oseltamivir group (76 % reduction [95 % CI 1.6 - 5.7; p = 0.0006]) during a community outbreak of influenza. The NNT in this study was 28 (95 % CI 24 - 50).

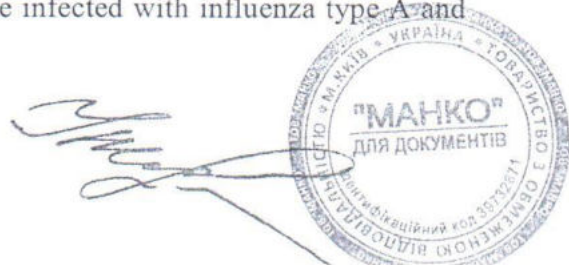
A study in older people in nursing homes, where 80 % of participants received vaccine in the season of the study, oseltamivir 75 mg once daily given for 6 weeks significantly reduced the incidence of clinical influenza illness from 12/272 (4.4 %) in the placebo group to 1/276 (0.4 %) in the oseltamivir group (92 % reduction [95 % CI 1.5 - 6.6; p = 0.0015]). The NNT in this study was 25 (95 % CI 23 - 62).

Prophylaxis of influenza in immunocompromised patients: A double-blind, placebo-controlled, randomised study was conducted for seasonal prophylaxis of influenza in 475 immunocompromised patients (388 patients with solid organ transplantation [195 placebo; 193 oseltamivir], 87 patients with haemopoietic stem cell transplantation [43 placebo; 44 oseltamivir], no patient with other immunosuppressant conditions), including 18 children 1 to 12 years of age. The primary endpoint in this study was the incidence of laboratory-confirmed clinical influenza as determined by viral culture and/or a four-fold rise in HAI antibodies. The incidence of laboratory-confirmed clinical influenza was 2.9 % (7/238) in the placebo group and 2.1 % (5/237) in the oseltamivir group (95 % CI -2.3 % - 4.1 %; p = 0.772). Specific studies have not been conducted to assess the reduction in the risk of complications.

Oseltamivir resistance

Clinical studies: The risk of emergence of influenza viruses with reduced susceptibility or frank resistance to oseltamivir has been examined during Roche-sponsored clinical studies. Developing oseltamivir-resistant virus during treatment was more frequent in children than adults, ranging from less than 1% in adults to 18% in infants aged below 1 year. Children who were found to carry oseltamivir-resistant virus in general shed the virus for a prolonged period compared with subjects with susceptible virus. However, treatment-emergent resistance to oseltamivir did not affect treatment response and caused no prolongation of influenza symptoms.

An overall higher incidence of oseltamivir-resistance was observed in adult and adolescent immunocompromised patients treated with standard dose or double dose of oseltamivir for a duration of 10 days [14.5% (10/69) in standard dose group and 2.7% (2/74) in double dose group], compared to data from studies with oseltamivir-treated otherwise healthy adult and adolescent patients. The majority of adult patients that developed resistance were transplant recipients (8/10 patients in the standard dose group and 2/2 patients in the double dose group). Most of the patients with oseltamivir-resistant virus were infected with influenza type A and had prolonged viral shedding.



The incidence of oseltamivir-resistance observed in immunocompromised children (≤ 12 years of age) treated with Oseltamivir Phosphate across the two studies and evaluated for resistance was 20.7% (6/29). Of the six immunocompromised children found with treatment-emergent resistance to oseltamivir, 3 patients received standard dose and 3 patients high dose (double or triple dose). The majority had acute lymphoid leukemia and were ≤ 5 years of age.

Incidence of Oseltamivir Resistance in Clinical Studies

Patient Population	Patients with Resistance Mutations (%)	
	Phenotyping*	Geno- and Phenotyping*
Adults and adolescents	0.88% (21/2382)	1.13% (27/2396)
Children (1-12 years)	4.11% (71/1726)	4.52% (78/1727)
Infants (<1 year)	18.31% (13/71)	18.31% (13/71)

* Full genotyping was not performed in all studies.

Prophylaxis of Influenza

There has been no evidence for emergence of drug resistance associated with the use of Oseltamivir Phosphate in clinical studies conducted to date in post-exposure (7 days), post-exposure within household groups (10 days) and seasonal (42 days) prevention of influenza in immunocompetent patients. There was no resistance observed during a 12-week prophylaxis study in immunocompromised patients.

Clinical and surveillance data: Natural mutations associated with reduced susceptibility to oseltamivir *in vitro* have been detected in influenza A and B viruses isolated from patients without exposure to oseltamivir. Resistant strains selected during oseltamivir treatment have been isolated from both immunocompetent and immunocompromised patients. Immunocompromised patients and young children are at a higher risk of developing oseltamivir-resistant virus during treatment.

Oseltamivir-resistant viruses isolated from oseltamivir-treated patients and oseltamivir-resistant laboratory strains of influenza viruses have been found to contain mutations in N1 and N2 neuraminidases. Resistance mutations tend to be viral sub-type specific. Since 2007 naturally occurring resistance associated with the H275Y mutation in seasonal H1N1 strains has been sporadically detected. The susceptibility to oseltamivir and the prevalence of such viruses appear to vary seasonally and geographically. In 2008, H275Y was found in > 99 % of circulating H1N1 influenza isolates in Europe. The 2009 H1N1 influenza ("swine flu") was almost uniformly susceptible to oseltamivir, with only sporadic reports of resistance in connection with both therapeutic and prophylactic regimens.

Pharmacokinetic properties

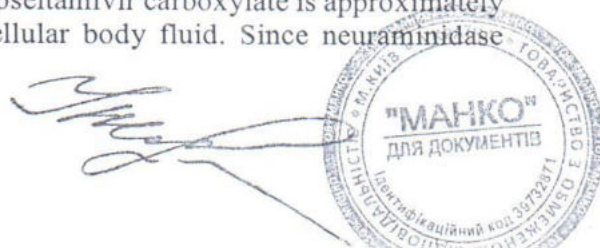
General Information

Absorption

Oseltamivir is readily absorbed from the gastrointestinal tract after oral administration of oseltamivir phosphate (pro-drug) and is extensively converted by predominantly hepatic esterases to the active metabolite (oseltamivir carboxylate). At least 75 % of an oral dose reaches the systemic circulation as the active metabolite. Exposure to the pro-drug is less than 5 % relative to the active metabolite. Plasma concentrations of both pro-drug and active metabolite are proportional to dose and are unaffected by co-administration with food.

Distribution

The mean volume of distribution at steady state of the oseltamivir carboxylate is approximately 23 liters in humans, a volume equivalent to extracellular body fluid. Since neuraminidase



activity is extracellular, oseltamivir carboxylate distributes to all sites of influenza virus spread. The binding of the oseltamivir carboxylate to human plasma protein is negligible (approximately 3 %).

Biotransformation

Oseltamivir is extensively converted to oseltamivir carboxylate by esterases located predominantly in the liver. *In vitro* studies demonstrated that neither oseltamivir nor the active metabolite is a substrate for, or an inhibitor of, the major cytochrome P450 isoforms. No phase 2 conjugates of either compound have been identified *in vivo*.

Elimination

Absorbed oseltamivir is primarily (> 90 %) eliminated by conversion to oseltamivir carboxylate. It is not further metabolized and is eliminated in the urine. Peak plasma concentrations of oseltamivir carboxylate decline with a half-life of 6 to 10 hours in most subjects. The active metabolite is eliminated entirely by renal excretion. Renal clearance (18.8 l/h) exceeds glomerular filtration rate (7.5 l/h) indicating that tubular secretion occurs in addition to glomerular filtration. Less than 20 % of an oral radiolabeled dose is eliminated in faeces.

Other special populations

Paediatric population

Infants less than 1 year of age: The pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of Oseltamivir Phosphate have been evaluated in two uncontrolled open-label studies including influenza infected children less than one year of age (n=135). The rate of clearance of the active metabolite, corrected for body-weight, decreases with ages below one year. Metabolite exposures are also more variable in the youngest infants. The available data indicates that the exposure following a 3 mg/kg dose in infants 0 - 12 months of age provides pro-drug and metabolite exposures anticipated to be efficacious with a safety profile comparable to that seen in older children and adults using the approved dose. The reported adverse events were consistent with the established safety profile in older children.

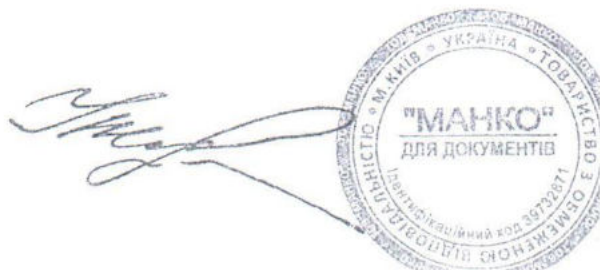
There are no data available for infants below 1 year of age for post exposure prevention of influenza. Prevention during an influenza epidemic in the community has not been studied in children below 12 years of age.

Post-exposure prevention of influenza in infants less than 1 year of age during a pandemic:

Simulation of once daily dosing of 3mg/kg in infants <1 year shows an exposure in the same range or higher than for once daily dosing of 75 mg in adults. Exposure does not exceed that for treatment of infants < 1 year (3 mg/kg twice daily) and is anticipated to result in a comparable safety profile. No clinical studies of prophylaxis in infants aged <1 have been performed.

Infants and children 1 year of age or older: The pharmacokinetics of oseltamivir have been evaluated in single-dose pharmacokinetic studies in infants, children and adolescents 1 to 16 years of age. Multiple-dose pharmacokinetics were studied in a small number of children enrolled in a clinical efficacy study. Younger children cleared both the pro-drug and its active metabolite faster than adults, resulting in a lower exposure for a given mg/kg dose. Doses of 2 mg/kg give oseltamivir carboxylate exposures comparable to those achieved in adults receiving a single 75 mg dose (approximately 1 mg/kg). The pharmacokinetics of oseltamivir in children and adolescents 12 years of age or older are similar to those in adults.

Elderly



Exposure to the active metabolite at steady state was 25 to 35 % higher in older people (age 65 to 78 years) compared to adults less than 65 years of age given comparable doses of oseltamivir. Half-lives observed in older people were similar to those seen in young adults. On the basis of drug exposure and tolerability, dosage adjustments are not required for older people unless there is evidence of moderate or severe renal impairment (creatinine clearance below 60 ml/min)

Renal impairment

Administration of 100 mg oseltamivir phosphate twice daily for 5 days to patients with various degrees of renal impairment showed that exposure to oseltamivir carboxylate is inversely proportional to declining renal function.

Hepatic impairment

In vitro studies have concluded that exposure to oseltamivir is not expected to be increased significantly nor is exposure to the active metabolite expected to be significantly decreased in patients with hepatic impairment.

Pregnant Women

A pooled population pharmacokinetic analysis indicates that the Oseltamivir Phosphate dosage regimen described in Section 4.2 Posology and method of administration results in lower exposure (30% on average across all trimesters) to the active metabolite in pregnant women compared to non-pregnant women. The lower predicted exposure however, remains above inhibitory concentrations (IC₉₅ values) and at a therapeutic level for a range of influenza virus strains. In addition, there is evidence from observational studies showing benefit of the current dosing regimen in this patient population. Therefore, dose adjustments are not recommended for pregnant women in the treatment or prophylaxis of influenza

Immunocompromised Patients

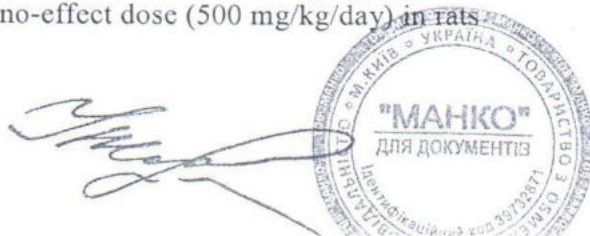
Population pharmacokinetic analyses indicate that treatment of adult and paediatric (<18 years old) immunocompromised patients with oseltamivir (as described in Section 4.2. Posology and method of administration) results in an increased predicted exposure (from approximately 5% up to 50%) to the active metabolite when compared to non-immunocompromised patients with comparable creatinine clearance. Due to the wide safety margin of the active metabolite, no dose adjustments are required in patients due to their immunocompromised status. However, for immunocompromised patients with renal impairment, doses should be adjusted as outlined in section 4.2. Posology and method of administration.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses from two studies in immunocompromised patients indicated that there was no meaningful additional benefit in exposures higher than those achieved after the administration of the standard dose.

Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated-dose toxicity and genotoxicity. Results of the conventional rodent carcinogenicity studies showed a trend towards a dose-dependent increase in the incidence of some tumour that are typical for the rodent strains used. Considering the margins of exposure in relation to the expected exposure in the human use, these findings do not change the benefit-risk of Oseltamivir Phosphate in its adopted therapeutic indications.

Teratology studies have been conducted in rats and rabbits at doses of up to 1,500 mg/kg/day and 500 mg/kg/day, respectively. No effects on foetal development were observed. A rat fertility study up to a dose of 1,500 mg/kg/day demonstrated no adverse reactions on either sex. In pre- and post-natal rat studies, prolonged parturition was noted at 1,500 mg/kg/day: the safety margin between human exposure and the highest no-effect dose (500 mg/kg/day) in rats



145

is 480-fold for oseltamivir and 44-fold for the active metabolite, respectively. Foetal exposure in the rats and rabbits was approximately 15 to 20 % of that of the mother.

In lactating rats, oseltamivir and the active metabolite are excreted in the milk. Limited data indicate that oseltamivir and the active metabolite are excreted in human milk. Extrapolation of the animal data provides estimates of 0.01 mg/day and 0.3 mg/day for the respective compounds. A potential for skin sensitisation to oseltamivir was observed in a "maximization" test in guinea pigs. Approximately 50 % of the animals treated with the unformulated active substance showed erythema after challenging the induced animals. Reversible irritancy of rabbits' eyes was detected.

Whereas very high oral single doses of oseltamivir phosphate salt, up to the highest dose tested (1,310 mg/kg), had no adverse reactions in adult rats, such doses resulted in toxicity in juvenile 7-day-old rat pups, including death. These reactions were seen at doses of 657 mg/kg and higher. At 500 mg/kg, no adverse reactions were seen, including upon chronic treatment (500 mg/kg/day administered from 7 to 21 days post-partum).

Pharmaceutical particulars

List of excipients

Oseltamivir (as Phosphate) hard gelatin capsules 30 mg, 45 mg and 75 mg.

Capsule core

Pregelatinized starch, Povidone K-30, Croscarmellose sodium, Talc, Sodium stearyl fumarate

Capsule shell 30 mg:

Gelatin, Iron oxide red (E172), Iron oxide yellow (E172), Titanium dioxide (E171)

Capsule shell 45 mg:

Gelatin, Iron oxide black (E172), Titanium dioxide (E171)

Capsule shell 75 mg:

Gelatin, Iron oxide red (E172), Iron oxide yellow (E172), Iron oxide black (E172), Titanium dioxide (E171)

Printing ink (Oseltamivir (as Phosphate) hard gelatin capsules 30 mg, 45 mg and 75 mg)

Shellac (E904), Iron oxide black (E172), Potassium hydroxide (E525)

Incompatibilities

Not applicable.

Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Protect from moisture. Keep out of sight and reach of children.

Nature and contents of container

10's Triplex blister pack (PVC/PE/PVDC, sealed with aluminium foil).

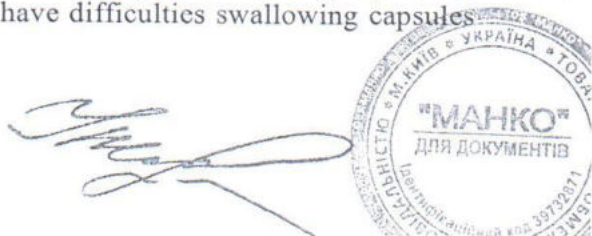
Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Extemporaneous formulation

When Oseltamivir Phosphate powder for oral suspension is not available

Commercially manufactured Oseltamivir Phosphate for oral suspension (6 mg/ml) is the preferred product for paediatric and adult patients who have difficulties swallowing capsules



or where lower doses are needed. In the event that commercially manufactured Oseltamivir Phosphate powder for oral suspension is not available, the pharmacist may compound a suspension (6 mg/ml) from Oseltamivir Phosphate capsules or patients can prepare the suspension from capsules at home.

The pharmacy preparation should be preferred to home preparation. Detailed information on the home preparation can be found in the package leaflet of Oseltamivir Phosphate capsules under "Making liquid Oseltamivir Phosphate at home".

Syringes of appropriate volume and grading should be provided for administering the pharmacy compounded suspension as well as for the procedures involved in the home preparation. In both cases, the correct volumes should preferably be marked on the syringes.

Pharmacy compounding

Pharmacy compounded 6 mg/ml suspension prepared from capsules

Adults, adolescents and infants and children 1 year of age or older who are unable to swallow intact capsules

This procedure describes the preparation of a 6 mg/ml suspension that will provide one patient with enough medicine for a 5-day course of treatment or a 10-day course of prophylaxis.

The pharmacist may compound a 6 mg/ml suspension from Oseltamivir Phosphate 30 mg, 45 mg or 75 mg capsules using water containing

- 0.5 % w/v sodium benzoate added as a preservative.

First, calculate the total volume needed to be compounded and dispensed to provide a 5-day course of treatment or a 10-day course of prophylaxis for the patient. The total volume required is determined by the weight of the patient according to the recommendation in the table below. To allow for accurate volume withdrawal of up to 10 doses (2 withdrawals per daily treatment dose for 5 days), the column indicating measurement loss is to be considered for compounding.

Volume of pharmacy compounded 6 mg/ml suspension prepared based upon the patient's weight

Body weight (kg)	Total volume to compound per patient weight (ml) Measurement loss not considered	Total volume to compound per patient weight (ml) Measurement loss considered
10 kg to 15 kg	50 ml	60 ml or 75 ml*
> 15 kg to 23 kg	75 ml	90 ml or 100 ml*
> 23 kg to 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137.5 ml (or 150 ml)*

*Depending on the capsule strength used.

Second, determine the number of capsules and the amount of vehicle (water containing 0.05 % w/v sodium benzoate added as a preservative) that is needed to prepare the total volume (calculated from the table above) of pharmacy compounded 6 mg/ml suspension as shown in the table below:

Number of capsules and amount of vehicle needed to prepare the total volume of a pharmacy compounded 6 mg/ml suspension

Total	Required number of Oseltamivir Phosphate capsules (mg of	Required
-------	--	----------



volume of compounded suspension to be prepared	75 mg	45 mg	30 mg	volume of vehicle
60 ml	Please use alternative capsule strength*	8 capsules (360 mg)	12 capsules (360 mg)	59.5 ml
75 ml	6 capsules (450 mg)	10 capsules (450 mg)	15 capsules (450 mg)	74 ml
90 ml	Please use alternative capsule strength*	12 capsules (540 mg)	18 capsules (540 mg)	89 ml
100 ml	8 capsules (600 mg)	Please use alternative capsule strength*	20 capsules (600 mg)	98.5 ml
125 ml	10 capsules (750 mg)	Please use alternative capsule strength*	25 capsules (750 mg)	123.5 ml
137.5 ml	11 capsules (825 mg)	Please use alternative capsule strength*	Please use alternative capsule strength*	136 ml

*There is no combination of this capsule strength that can be used to achieve the target concentration; therefore, please use an alternative capsule strength.

Third, follow the procedure below for compounding the 6 mg/ml suspension from Oseltamivir Phosphate capsules:

1. In a glass beaker of suitable size place the stated amount of water containing 0.05 % w/v sodium benzoate added as a preservative.
2. Open the stated amount of Oseltamivir Phosphate capsules and transfer the content of each capsule directly to the preserved water in the glass beaker.
3. With a suitable stirring device, stir for 2 minutes.

(Note: The drug substance, oseltamivir phosphate, readily dissolves in water. The suspension is caused by some of the excipients of Oseltamivir Phosphate capsules, which are insoluble.)

4. Transfer the suspension to an amber glass or amber polyethylene terephthalate (PET) bottle. A funnel may be used to eliminate any spillage.

5. Close the bottle using a child-resistant cap.

6. Put an ancillary label on the bottle indicating "Shake Gently Before Use".

(Note: This compounded suspension should be gently shaken prior to administration to minimise the tendency for air entrapment.)

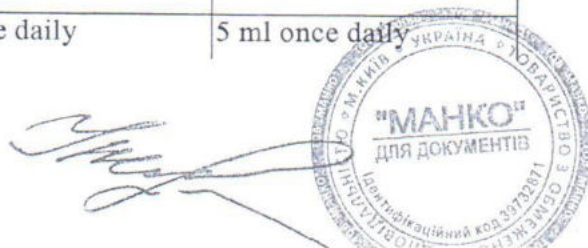
7. Instruct the parent or caregiver that any remaining material following completion of therapy must be discarded. It is recommended that this information be provided by either affixing an ancillary label to the bottle or adding a statement to the pharmacy label instructions.

8. Place an appropriate expiration date label according to storage condition

Place a pharmacy label on the bottle that includes the patient's name, dosing instructions, use by date, name of medicinal product and any other required information to be in compliance with local pharmacy regulations. Refer to the table below for the proper dosing instructions.

Dosing chart for pharmacy-compounded 6 mg/ml suspension prepared from Oseltamivir Phosphate capsules for infants and children 1 year of age or older

Body weight (kg)	Dose (mg)	Volume per dose 6 mg/ml	Treatment dose (for 5 days)	Prophylaxis dose (for 10 days)
10 kg to 15	30 mg	5 ml	5 ml twice daily	5 ml once daily



> 15 kg to 22 kg	45 mg	7.5 ml	7.5 ml twice daily	7.5 ml once daily
> 23 kg to 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml twice daily	10 ml once daily
> 40 kg	75 mg	12.5 ml	12.5 ml twice daily	12.5 ml once daily

Dispense the pharmacy compounded suspension with a graduated oral syringe for measuring small amounts of suspension. If possible, mark or highlight the graduation corresponding to the appropriate dose (according to the dosing table above) on the oral syringe for each patient. The appropriate dose must be mixed by the caregiver with an equal quantity of sweet liquid food, such as sugar water, chocolate syrup, cherry syrup, dessert toppings (like caramel or fudge sauce) to mask the bitter taste.

Infants less than 1 year of age

This procedure describes the preparation of a 6 mg/ml suspension that will provide one patient with enough medication for a 5-day course of treatment or a 10-day course of prophylaxis. The pharmacist may compound a 6 mg/ml suspension from Oseltamivir Phosphate 30 mg, 45 mg or 75 mg capsules using water containing 0,05 % w/v sodium benzoate added as a preservative.

First, calculate the total volume needed to be compounded and dispensed for each patient. The total volume required is determined by the weight of the patient according to the recommendation in the table below. To allow for accurate volume withdrawal of up to 10 doses (2 withdrawals per daily treatment dose for 5 days), the column indicating measurement loss is to be considered for compounding.

Volume of pharmacy compounded 6 mg/ml suspension prepared based upon the patient's weight

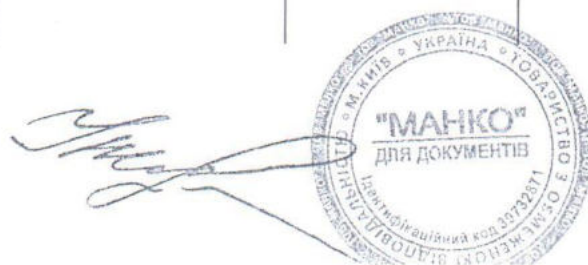
Body weight (kg)	Total volume to compound per patient weight (ml) Measurement loss not considered	Total volume to compound per patient weight (ml) Measurement loss not considered
≤ 7 kg	up to 40 ml	50 ml
> 7 kg to 10 kg	50 ml	60 ml or 75 ml*

*Depending on the capsule strength used.

Second, determine the number of capsules and the amount of vehicle (water containing 0.05 % w/v sodium benzoate added as a preservative) that is needed to prepare the total volume (calculated from the table above) of pharmacy compounded 6 mg/ml suspension as shown in the table below:

Number of capsules and amount of vehicle needed to prepare the total volume of a pharmacy compounded 6 mg/ml suspension

Total volume of compound ed	Required number of Oseltamivir Phosphate capsules (mg of oseltamivir)			Required volume of vehicle
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 capsules (300 mg)	Please use alternative capsule strength*	10 capsules (300 mg)	49.5 ml



60 ml	Please use alternative capsule strength*	8 capsules (360 mg)	12 capsules (360 mg)	59.5 ml
75 ml		10 capsules (450 mg)	15 capsules (450 mg)	74 ml

*There is no combination of this capsule strength that can be used to achieve the target concentration; therefore, please use an alternative capsule strength.

Third, follow the procedure below for compounding the 6 mg/ml suspension from Oseltamivir Phosphate capsules:

1. In a glass beaker of suitable size place the stated amount of water containing 0.05 % w/v sodium benzoate added as a preservative.
2. Open the stated amount of Oseltamivir Phosphate capsules and transfer the content of each capsule directly to the preserved water in the glass beaker.
3. With a suitable stirring device, stir for 2 minutes.

(Note: The drug substance, Oseltamivir phosphate, readily dissolves in water. The suspension is caused by some of the excipients of Oseltamivir Phosphate capsules, which are insoluble.)

4. Transfer the suspension to an amber glass or amber polyethylene terephthalate (PET) bottle. A funnel may be used to eliminate any spillage.

5. Close the bottle using a child-resistant cap.

6. Put an ancillary label on the bottle indicating "Shake Gently Before Use".

(Note: This compounded suspension should be gently shaken prior to administration to minimise the tendency for air entrapment.)

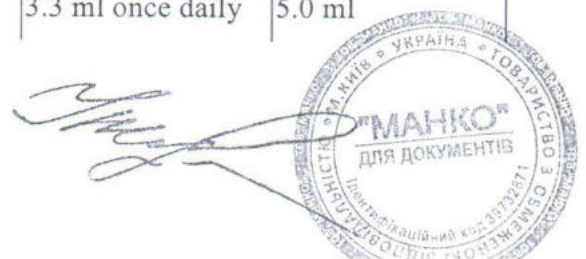
7. Instruct the parent or caregiver that any remaining material following completion of therapy must be discarded. It is recommended that this information be provided by either affixing an ancillary label to the bottle or adding a statement to the pharmacy label instructions.

8. Place an appropriate expiration date label according to storage condition

Place a pharmacy label on the bottle that includes the patient's name, dosing instructions, use by date, name of medicinal product and any other required information to be in compliance with local pharmacy regulations. Refer to the table below for the proper dosing instructions.

Dosing chart for pharmacy compounded 6 mg/ml suspension prepared from Oseltamivir Phosphate capsules for infants less than 1 year of age.

Body Weight (rounded to the nearest 0.5 kg)	Dose (mg)	Volume per dose (6 mg/ml)	Treatment Dose (for 5 days)	Prophylaxis Dose (for 10 days)	Dispenser size to use (grading 0.1 ml)
3 kg	9 mg	1.5 ml	1.5 ml twice daily	1.5 ml once daily	2.0 ml or 3.0 ml
3.5 kg	10.5 mg	1.8 ml	1.8 ml twice daily	1.8 ml once daily	2.0 ml or 3.0 ml
4 kg	12 mg	2.0 ml	2.0 ml twice daily	2.0 ml once daily	3.0 ml
4.5 kg	13.5 mg	2.3 ml	2.3 ml twice daily	2.3 ml once daily	3.0 ml
5 kg	15 mg	2.5 ml	2.5 ml twice daily	2.5 ml once daily	3.0 ml
5.5 kg	16.5 mg	2.8 ml	2.8 ml twice daily	2.8 ml once daily	3.0 ml
6 kg	18 mg	3.0 ml	3.0 ml twice daily	3.0 ml once daily	3.0 ml (or 5.0 ml)
6.5 kg	19.5 mg	3.3 ml	3.3 ml twice daily	3.3 ml once daily	5.0 ml



7 kg	21 mg	3.5 ml	3.5 ml twice daily	3.5 ml once daily	5.0 ml
7.5 kg	22.5 mg	3.8 ml	3.8 ml twice daily	3.8 ml once daily	5.0 ml
8 kg	24 mg	4.0 ml	4.0 ml twice daily	4.0 ml once daily	5.0 ml
8.5 kg	25.5 mg	4.3 ml	4.3 ml twice daily	4.3 ml once daily	5.0 ml
9 kg	27 mg	4.5 ml	4.5 ml twice daily	4.5 ml once daily	5.0 ml
9.5 kg	28.5 mg	4.8 ml	4.8 ml twice daily	4.8 ml once daily	5.0 ml
10 kg	30 mg	5.0 ml	5.0 ml twice daily	5.0 ml once daily	5.0 ml

Dispense the pharmacy compounded suspension with a graduated oral syringe for measuring small amounts of suspension. If possible, mark or highlight the graduation corresponding to the appropriate dose (according to the dosing tables above) on the oral syringe for each patient. The appropriate dose must be mixed by the caregiver with an equal quantity of sweet liquid food, such as sugar water, chocolate syrup, cherry syrup, dessert toppings (like caramel or fudge sauce) to mask the bitter taste.

Home preparation

When commercially manufactured Oseltamivir Phosphate oral suspension is not available, a pharmacy compounded suspension prepared from Oseltamivir Phosphate capsules must be used (see detailed instructions above). If the commercially manufactured Oseltamivir Phosphate oral suspension and the pharmacy compounded suspension is also not available, Oseltamivir Phosphate suspension may be prepared at home.

When appropriate capsule strengths are available for the dose needed, the dose is given by opening the capsule and mixing its contents with no more than one teaspoon of a suitable sweetened food product. The bitter taste can be masked by products such as sugar water, chocolate syrup, cherry syrup, dessert toppings (like caramel or fudge sauce). The mixture should be stirred and given entirely to the patient. The mixture must be swallowed immediately after its preparation.

When only 75 mg capsules are available, and doses of 30 mg or 45 mg are needed, the preparation of Oseltamivir Phosphate suspension involves additional steps. Detailed instructions can be found in the package leaflet of Oseltamivir Phosphate capsules under "Making liquid Oseltamivir Phosphate at home".

Manufactured by:

MSN Laboratories Private Limited

Formulation Division, Unit-II,
Sy. no. 1277, 1319 to 1324,
Nandigama (Village & Mandal),
Rangareddy (District),
Telangana - 509 228, India.

Legal Category:

POM PP Schedule 2 NS2

Date of revision of the text

August 2020



UA/19006/02/02
вип 21.12.2021

ОСЕЛОВ 30/45/75

Озельтамівіру фосфат, капсули по 30 мг, 45 мг і 75 мг

Назва лікарського засобу

ОСЕЛОВ 30/45/75 (озельтамівіру фосфат, капсули по 30/45/75 мг)

Заявлена кількість

Озельтамівіру фосфат, капсули по 30/45/75 мг

Кожна тверда желатинова капсула містить озельтамівіру фосфату Євр. Фарм., еквівалентно озельтамівіру 30/45/75 мг

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі «Фармацевтична інформація».

Лікарська форма

Озельтамівіру фосфат, капсули по 30 мг

Тверді желатинові капсули розміру «4» зі світло-жовтим непрозорим корпусом із чорною смугою та написом «М» і світло-жовтою непрозорою кришкою з написом «30 мг».

Озельтамівіру фосфат, капсули по 45 мг

Тверді желатинові капсули розміру «4» з сірим непрозорим корпусом із чорною смугою та написом «М» і сірою непрозорою кришкою з написом «45 мг».

Озельтамівіру фосфат, капсули по 75 мг

Тверді желатинові капсули розміру «2» з сірим непрозорим корпусом із чорною смугою та написом «М» і світло-жовтою непрозорою кришкою з написом «75 мг».

Клінічна інформація

Терапевтичні показання

Лікування інфлюенци

Озельтамівіру фосфат показаний дорослим та дітям, в тому числі доношеним новонародженим, які демонструють характерні симптоми інфлюенци у період поширення вірусу інфлюенци в громаді. Ефективність препарату доведена в разі початку лікування впродовж двох діб після розвитку перших симптомів.

Профілактика інфлюенци

- Профілактика в пацієнтів віком 1 рік чи старше після контакту з хворим із клінічно діагностованим випадком інфлюенци у період поширення вірусу інфлюенци у громаді.
- Рішення про належне застосування озельтамівіру фосфату для профілактики інфлюенци слід приймати в кожному окремому випадку з урахуванням обставин та популяції, що потребує захисту. За виняткових обставин (наприклад, у разі невідповідності штаму вірусу, що поширюється, і того, проти якого проведена вакцинація, і в пандемічній ситуації) можна розглянути сезонну профілактику у осіб віком 1 рік і старше.
- Озельтамівіру фосфат показаний для профілактики інфлюенци після контакту немовлят віком до 1 року з хворими під час спалаху пандемії інфлюенци.

Озельтамівіру фосфат не замінює вакцинації проти інфлюенци.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНО
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Застосування протівірусних засобів для лікування і профілактики інфлюенци слід розглядати з урахуванням офіційних рекомендацій. При прийнятті рішення щодо застосування озельтамівіру для лікування і профілактики слід враховувати відомі характеристики вірусів інфлюенци, що поширюються, наявну інформацію щодо картини їх чутливості до протівірусних препаратів залежно від сезону та вплив захворювання в різних географічних зонах і популяціях пацієнтів.

Дози та спосіб застосування

Дози

Капсули тверді та суспензія озельтамівіру фосфату є біоеквівалентними.

Дозу 75 мг можна приймати у формі:

- однієї капсули по 75 мг або
- однієї капсули по 30 мг та однієї капсули по 45 мг або
- однієї дози по 30 мг та однієї дози суспензії по 45 мг.

Виготовлений на заводі озельтамівіру фосфат, порошок для оральної суспензії (6 мг/мл) є найкращим препаратом для дітей та дорослих, яким важко ковтати капсули, чи для тих пацієнтів, яким необхідні менші дози.

Дорослі і підлітки віком 13 років і старше

Лікування: рекомендована пероральна доза озельтамівіру для підлітків (віком від 13 до 17 років) і дорослих становить по 75 мг двічі на день впродовж 5 днів.

Маса тіла	Рекомендовані дози впродовж 5 днів	Рекомендовані дози впродовж 10 днів* Пацієнти з ослабленим імунітетом
> 40 кг	По 75 мг двічі на день	По 75 мг двічі на день

* Рекомендована тривалість лікування дорослих і підлітків з ослабленим імунітетом становить 10 днів.

Додаткова інформація наведена у розділах «*Особливі популяції*» і «*Пацієнти з ослабленим імунітетом*».

Лікування слід починати якомога раніше впродовж перших двох діб після розвитку симптомів інфлюенци.

Профілактика після контакту: рекомендована доза для профілактики інфлюенци у підлітків (від 13 до 17 років) і дорослих після контакту з інфікованою особою становить по 75 мг озельтамівіру один раз на день впродовж 10 днів.

Маса тіла	Рекомендовані дози впродовж 10 днів	Рекомендовані дози впродовж 10 днів Пацієнти з ослабленим імунітетом
> 40 кг	По 75 мг один раз на день	По 75 мг один раз на день

Терапію слід починати якомога раніше впродовж двох діб після контакту з інфікованою особою.



161

Профілактика в період епідемії інфлюенци у громаді: рекомендована доза для профілактики інфлюенци у період спалаху епідемії в громаді становить по 75 мг озельтамівіру один раз на день впродовж 6 тижнів (або до 12 тижнів для пацієнтів з ослабленим імунітетом).

Діти

Діти віком від 1 до 12 років

Озельтамівіру фосфат, капсули та оральна суспензія по 30 мг, 45 мг і 75 мг, підходять для немовлят і дітей віком 1 рік чи старше.

Лікування: для лікування немовлят та дітей віком 1 рік чи старше рекомендовані наступні режими дозування з урахуванням маси тіла пацієнтів.

Маса тіла	Рекомендовані дози впродовж 5 днів	Рекомендовані дози впродовж 10 днів* Пацієнти з ослабленим імунітетом
Від 10 до 15 кг	По 30 мг двічі на день	По 30 мг двічі на день
Від 15 до 23 кг	По 45 мг двічі на день	По 45 мг двічі на день
Від 23 до 40 кг	По 60 мг двічі на день	По 60 мг двічі на день
> 40 кг	По 75 мг двічі на день	По 75 мг двічі на день

*Рекомендована тривалість лікування дітей з ослабленим імунітетом (віком ≥ 1 року) становить 10 днів. Додаткова інформація наведена у розділах «Спеціальні популяції» і «Пацієнти з ослабленим імунітетом».

Лікування слід починати якомога раніше впродовж перших двох діб після розвитку симптомів інфлюенци.

Профілактика після контакту: рекомендовані профілактичні дози озельтамівіру фосфату після контакту з хворим наступні.

Маса тіла	Рекомендовані дози впродовж 10 днів	Рекомендовані дози впродовж 10 днів Для пацієнтів з ослабленим імунітетом
Від 10 до 15 кг	По 30 мг один раз на день	По 30 мг один раз на день
Від 15 до 23 кг	По 45 мг один раз на день	По 45 мг один раз на день
Від 23 до 40 кг	По 60 мг один раз на день	По 60 мг один раз на день
> 40 кг	По 75 мг один раз на день	По 75 мг один раз на день

Профілактика в період епідемії інфлюенци у громаді: профілактику у період епідемії інфлюенци не досліджували у дітей віком до 12 років.



Діти віком 0-12 місяців

Лікування: рекомендована терапевтична доза для немовлят віком від 0 до 12 місяців становить по 3 мг/кг двічі на день. Вона ґрунтується на даних вивчення фармакокінетики та безпеки, згідно яких ця доза забезпечує такі концентрації прекурсора та активного метаболіту у плазмі крові немовлят віком від 0 до 12 місяців, що мають бути клінічно ефективними та відповідати профілю безпеки, порівнюваному з профілем у дітей старшого віку та дорослих. Для лікування немовлят віком від 0 до 12 місяців рекомендований наступний режим дозування.

Маса тіла*	Рекомендовані дози впродовж 5 днів	Рекомендовані дози впродовж 10 днів** Пацієнти з ослабленим імунітетом
3 кг	По 9 мг двічі на день	По 9 мг двічі на день
4 кг	По 12 мг двічі на день	По 12 мг двічі на день
5 кг	По 15 мг двічі на день	По 15 мг двічі на день
6 кг	По 18 мг двічі на день	По 18 мг двічі на день
7 кг	По 21 мг двічі на день	По 21 мг двічі на день
8 кг	По 24 мг двічі на день	По 24 мг двічі на день
9 кг	По 27 мг двічі на день	По 27 мг двічі на день
10 кг	По 30 мг двічі на день	По 30 мг двічі на день

* Ця таблиця не може містити всіх значень маси тіла, можливих для цієї популяції. При визначенні доз для всіх пацієнтів віком до 1 року слід спиратися на дозу 3 мг/кг, незалежно від маси їх тіла.

Лікування слід починати якомога раніше впродовж перших двох діб після розвитку симптомів інфлюенци.

** Рекомендована тривалість лікування дітей з ослабленим імунітетом (віком 0-12 місяців) становить 10 днів. Додаткова інформація наведена у розділах «Особливі популяції» і «Пацієнти з ослабленим імунітетом».

Ця рекомендація щодо дозування не стосується недоношених немовлят, тобто дітей, народжених через менше, ніж 36 тижнів після зачаття. Даних щодо таких пацієнтів недостатньо, їм можуть знадобитися інші дози через незрілість фізіологічних функцій.

Профілактика після контакту: рекомендована профілактична доза для немовлят віком до 1 року під час спалаху пандемії інфлюенци становить половину добової терапевтичної дози. Вона ґрунтується на даних клінічних досліджень за участю немовлят і дітей віком 1 рік чи старше та дорослих, що свідчать про клінічну ефективність профілактичних доз, еквівалентних половині добової терапевтичної дози. Для немовлят віком від 0 до 12 місяців рекомендований наступний режим дозування з урахуванням їх віку.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Вік	Рекомендовані дози впродовж 10 днів	Рекомендовані дози впродовж 10 днів Пацієнти з ослабленим імунітетом
0-12 місяців	По 3 мг/кг один раз на день	По 3 мг/кг один раз на день

Ця рекомендація щодо дозування не стосується недоношених немовлят, тобто дітей народжених через менше, ніж 36 тижнів після зачаття. Даних щодо таких пацієнтів недостатньо, їм можуть знадобитися інші дози через незрілість фізіологічних функцій.

Профілактика у період епідемії інфлюенци у громаді: профілактику у період епідемії інфлюенци не досліджували в дітей віком від 0 до 12 місяців.

Особливі популяції

Порушення функції печінки

Профілактику у період епідемії інфлюенци не досліджували у дітей віком від 0 до 12 місяців.

Порушення функції нирок

Лікування інфлюенци: дорослим та підліткам (віком від 13 до 17 років) із середньої тяжкості чи тяжкими порушеннями функції нирок рекомендована корекція дози. Рекомендовані дози докладно описані в таблиці нижче.

Кліренс креатиніну	Рекомендовані дози для лікування
> 60 (мл/хв.)	По 75 мг двічі на день
Від 30 до 60 (мл/хв.)	По 30 мг (суспензія чи капсули) двічі на день
Від 10 до 30 (мл/хв.)	По 30 мг (суспензія чи капсули) один раз на день
≤ 10 (мл/хв.)	Не рекомендовано (даних немає)
Пацієнти на гемодіалізі	По 30 мг після кожного сеансу гемодіалізу
Пацієнти на перитонеальному діалізі*	Одноразова доза по 30 мг (суспензія чи капсули)

* Дані отримані в ході досліджень за участю пацієнтів на безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі; очікуваний кліренс озельтамівіру карбоксилату буде вищим при застосуванні режиму автоматизованого перитонеального діалізу. Пацієнтів можна переводити з автоматизованого перитонеального діалізу на безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз за рекомендацією нефролога.

Профілактика інфлюенци: дорослим та підліткам (віком від 13 до 17 років) з середньої тяжкості чи тяжкими порушеннями функції нирок рекомендована корекція дози. Рекомендовані дози докладно описані в таблиці нижче.

ПЕРЕКЛАД ~~ВИКОНАВ~~
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Кліренс креатиніну	Рекомендовані дози для профілактики
> 60 (мл/хв.)	По 75 мг один раз на день
Від 30 до 60 (мл/хв.)	По 30 мг (суспензія чи капсули) один раз на день
Від 10 до 30 (мл/хв.)	По 30 мг (суспензія чи капсули) через день
≤ 10 (мл/хв.)	Не рекомендовано (даних немає)
Пацієнти на гемодіалізі	По 30 мг після кожного другого сеансу гемодіалізу
Пацієнти на перитонеальному діалізі*	По 30 мг (суспензія чи капсули) один раз на тиждень

* Дані отримані в ході досліджень за участю пацієнтів на безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі; очікуваний кліренс озельтамівіру карбоксилату буде вищим при застосуванні режиму автоматизованого перитонеального діалізу. Пацієнтів можна переводити з автоматизованого перитонеального діалізу на безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз за рекомендацією нефролога.

Клінічних даних для немовлят та дітей (віком 12 років і молодше) із порушеннями функції нирок недостатньо для надання якихось рекомендацій щодо дозування.

Пацієнти літнього віку

За відсутності свідчень середньої тяжкості чи тяжких порушень функції нирок корекція дози не потрібна.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Лікування: рекомендована тривалість лікування інфлюенци у пацієнтів з ослабленим імунітетом становить 10 днів. Корекція дози не потрібна. Лікування слід починати якомога раніше впродовж перших двох діб після розвитку симптомів інфлюенци.

Сезонна профілактика: сезонну профілактику тривалістю до 12 тижнів вивчали в пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Пацієнти, не здатні ковтати капсули, можуть приймати відповідні дози суспензії озельтамівіру фосфату.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, зазначеної в розділі 6.1.

Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Озельтамівір ефективний лише щодо захворювань, спричинених вірусами інфлюенци. Свідчень ефективності озельтамівіру щодо будь-яких захворювань, спричинених іншими збудниками, окрім вірусів інфлюенци, немає.

Озельтамівіру фосфат не замінює вакцинації проти інфлюенци.

Застосування озельтамівіру фосфату не повинно впливати на оцінку кандидатів на щорічну вакцинацію проти інфлюенци. Захист від інфлюенци зберігається лише у період

ПЕРЕКЛАД *Виконав*
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



165

прийому озельтамівіру фосфату. Озельтамівіру фосфат слід застосовувати для лікування і профілактики інфлюенци, лише якщо достовірні епідеміологічні дані свідчать про поширення вірусу інфлюенци у громаді.

Чутливість різних штамів вірусу інфлюенци до озельтамівіру дуже мінлива. Отже, приймаючи рішення щодо призначення озельтамівіру фосфату, лікарям слід враховувати найновішу наявну інформацію про картину чутливості до озельтамівіру вірусів, що поширюються в цей час.

Тяжкі супровідні захворювання

Інформації щодо безпеки та ефективності застосування озельтамівіру пацієнтами із будь-яким захворюванням, достатньо тяжким чи нестабільним, щоб неминуче вимагати госпіталізації, немає.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Ефективність озельтамівіру для лікування чи профілактики інфлюенци в пацієнтів із ослабленим імунітетом точно не встановлена.

Серцеві / респіраторні захворювання

Ефективність озельтамівіру у пацієнтів із хронічними захворюваннями серця та/або дихальних шляхів не встановлена. В цій популяції не відзначали відмінностей частоти розвитку ускладнень між групами озельтамівіру та плацебо.

Діти

Даних, що дозволяли б рекомендувати дозування для недоношених дітей (віком < 36 тижнів після зачаття), наразі немає.

Тяжкі порушення функції нирок

При лікуванні і профілактиці у підлітків (віком від 13 до 17 років) та дорослих із тяжкими порушеннями функції нирок рекомендована корекція дози. Клінічних даних для немовлят та дітей (віком 1 рік чи старше) із порушеннями функції нирок недостатньо для надання якихось рекомендацій щодо дозування.

Нейро-психіатричні явища

Деякі пацієнти з інфлюенцією, особливо діти та підлітки, відзначали нервово-психічні явища на тлі прийому озельтамівіру фосфату. Подібні явища відзначали і пацієнти з інфлюенцією, які не приймали озельтамівір. Пацієнти потребують ретельного нагляду щодо змін поведінки і індивідуальної ретельної оцінки користі та ризику подальшого лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакокінетичні властивості озельтамівіру на кшталт низького зв'язування з білками і незалежного від системи CYP450 і глюкуронідази метаболізму свідчать про малу ймовірність клінічно значущих лікарських взаємодій, що відбуваються за цими механізмами.

Пробенецид

При одночасному застосуванні з пробенецидом пацієнтам із нормальною функцією нирок не потрібна корекція дози. Одночасне застосування пробенециду, потужного

ПЕРЕКЛАД ~~ВКОНАВ~~
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



інгібітора аніонного шляху ниркової канальцевої секреції, призводить до приблизно 2-разового зростання концентрації активного метаболіту озельтамівіру у плазмі.

Амоксицилін

Озельтамівір не демонструє кінетичної взаємодії з амоксициліном, що виводиться тим самим шляхом. Це свідчить про слабкість впливу озельтамівіру на цей шлях.

Виведення нирками

Клінічно важливі лікарські взаємодії, в тому числі і конкуренція за ниркову канальцеву секрецію, малоймовірні через відомий діапазон безпеки більшості цих речовин, характеристики виведення активного метаболіту (клубочкову фільтрацію та аніонну канальцеву секрецію) та ймовірність виведення цими шляхами. Проте, лікарям слід бути обережними при призначенні озельтамівіру пацієнтам, які одночасно приймають препарати з вузьким терапевтичним діапазоном, що виводяться тим самим шляхом (наприклад, хлорпропамід, метотрексат, фенілбутазон).

Додаткова інформація

При одночасному застосуванні з парацетамолом, ацетилсаліциловою кислотою, циметидином, антацидами (гідроксидами магнію та алюмінію, карбонатом кальцію), римантадином або варфарином (у пацієнтів, стабілізованих на варфарині, без інфлюєнці) фармакокінетичних взаємодій озельтамівіру чи його основного метаболіту не відзначали.

Фертильність, вагітність і лактація

Вагітність

Інфлюєнца пов'язана з несприятливими наслідками для вагітності і плода, ризиком розвитку серйозних уроджених вад, в тому числі серця. Великий масив даних щодо впливу озельтамівіру на вагітних жінок, зібраних у ході післяреєстраційних та обсерваційних досліджень (понад 1000 випадків впливу впродовж першого триместру), свідчить про відсутність вад розвитку, а також фето- чи неонатальної токсичності, спричиненої озельтамівіром.

Проте, результати одного обсерваційного дослідження щодо розвитку великих уроджених вад серця, діагностованих впродовж 12 місяців після народження, не були переконливими, хоча загальний ризик розвиткових вад і не зростав. В ході цього дослідження частота розвитку серйозних уроджених вад серця під впливом озельтамівіру впродовж першого триместру становила 1,76 % від загальної популяції (7 немовлят на 397 вагітностей) порівняно з 1,01 % у контрольній групі (відносний ризик 1,75, 95 % ДІ від 0,51 до 5,98). Клінічне значення цих результатів не відоме, оскільки це дослідження було обмеженим. Окрім того, дослідження було надто малим, щоб достовірно оцінити окремі типи великих розвиткових вад; жінок, які приймали і не приймали озельтамівір, не можна було порівняти повністю, зокрема, в аспекті перенесеної інфлюєнці.

Дослідження на тваринах не свідчать про репродуктивну токсичність озельтамівіру. За необхідності, застосування озельтамівіру фосфату у період вагітності можна розглядати після оцінки наявної інформації щодо безпеки та користі препарату (дані про користь для вагітних наведені у розділі 5.1 «Лікування інфлюєнці у вагітних жінок»), а також патогенності штаму вірусу інфлюєнці, що поширюється.



Годування груддю

Озельтамівір і його активний метаболіт виділяються у молоко щурів. Дані щодо дітей, які отримували молоко матерів, котрі приймали озельтамівір, та виділення озельтамівіру у материнське молоко дуже обмежені. Ці дані свідчать, що озельтамівір і його активний метаболіт виділяються у материнське молоко, але в низьких концентраціях, що відповідають субтерапевтичним дозам для новонароджених. З урахуванням цих даних, патогенності штаму вірусу інфлюенци, що поширюється, та основних захворювань жінок, які годують груддю, слід розглядати можливість застосування озельтамівіру за наявності очевидної потенційної користі для матерів.

Фертильність

Згідно доклінічних даних свідчень впливу озельтамівіру фосфату на фертильність чоловіків або жінок немає.

Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами

Озельтамівіру фосфат не впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки озельтамівіру фосфату ґрунтується на даних для 6049 дорослих і підлітків та 1473 дітей, які отримували озельтамівіру фосфат чи плацебо для лікування інфлюенци, а також для 3990 дорослих і підлітків та 253 дітей, які отримували озельтамівіру фосфат чи плацебо / не отримували жодних засобів для профілактики інфлюенци у ході клінічних випробувань. Окрім того, 245 пацієнтів із ослабленим імунітетом (у тому числі 7 підлітків і 39 дітей) отримували озельтамівіру фосфат для лікування, а 475 пацієнтів із ослабленим імунітетом (у тому числі 18 дітей, з них 10 із групи озельтамівіру фосфату та 8 із групи плацебо) – для профілактики інфлюенци. Дорослі / підлітки найчастіше відзначали такі побічні реакції, як нудота та блювання при лікуванні, та нудота при профілактиці інфлюенци. В основному побічні реакції відзначали одноразово у перший або другий день лікування, вони спонтанно минали впродовж 1-2 днів. Діти найчастіше відзначали блювання. У більшості пацієнтів побічні реакції не вимагали відміни озельтамівіру фосфату.

Наступні серйозні побічні реакції відзначали у період продажу озельтамівіру рідко: анафілактичні та анафілактоїдні реакції, розлади з боку печінки (блискавичний гепатит, порушення функції печінки і жовтяниця), ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, шлунково-кишкові кровотечі і нервово-психічні розлади.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, зазначені в таблицях нижче, поділяють на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (*від* $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (*від* $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), рідко (*від* $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$) і дуже рідко ($<1/10\ 000$). Побічні реакції віднесені до відповідної категорії таблиці за результатами об'єднаного аналізу клінічних досліджень.

Лікування і профілактика інфлюенци у дорослих та підлітків

Побічні реакції, найчастіше відзначені у дорослих і підлітків у ході досліджень лікування

ПЕРЕКЛАД *ВИСОНАВ*
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



і профілактики інфлюенци після прийому рекомендованих доз (по 75 мг двічі на день впродовж 5 днів для лікування та по 75 мг один раз на день впродовж максимум 6 тижнів для профілактики), зазначені в таблиці 1.

Профіль безпеки, відзначений у пацієнтів, які отримували рекомендовані дози озельтамівіру фосфату для профілактики (по 75 мг один раз на день впродовж максимум 6 тижнів), був якісно подібним до профілю, відзначеного в ході досліджень лікування, незважаючи на більшу тривалість прийому у ході досліджень профілактики.

Таблиця 1. Побічні реакції у ході досліджень застосування озельтамівіру фосфату для лікування і профілактики інфлюенци у дорослих і підлітків чи за результатами післяреєстраційного нагляду.

Системно-органний клас	Побічні реакції за частотою			
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Інфекційні та паразитарні захворювання		Бронхіт, вірус герпесу, назофарингіт, інфекції верхніх відділів дихальних шляхів, гайморит		
Розлади з боку крові та лімфатичної системи				Тромбоцитопенія
Розлади з боку імунної системи			Реакції гіперчутливості	Анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції
Розлади з боку психіки				Збудження, аномальна поведінка, тривога, сплутаність свідомості, маячня, марення, галюцинації, нічні кошмари, самоушкодження
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	Безсоння	Змінений рівень свідомості, конвульсії	
Розлади з боку органів зору				Розлади зору
Розлади з боку серця			Серцева аритмія	

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Розлади з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння		Кашель, біль у горлі, нежить		
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Блювання, біль у животі (в тому числі верхній частині живота), диспепсія		Шлунково-кишкові кровотечі, геморагічний коліт
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів			Зростання рівнів ферментів	Блискавичний гепатит, печінкова недостатність, гепатит
Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин			Екзема, дерматит, висипи, кропив'янка	Ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
Загальні розлади і стан місця введення		Біль, запаморочення (в тому числі вертиго), втома, пірексія, біль у кінцівках		

Лікування і профілактика інфлюенци у дітей

Загалом 1473 дитини (в тому числі здорові діти віком від 1 до 12 років і діти з бронхіальною астмою віком від 6 до 12 років) брали участь у клінічних дослідженнях застосування озельтамівіру для лікування інфлюенци. З них 851 дитина отримувала лікування суспензією озельтамівіру. Загалом 158 дітей отримували рекомендовані дози озельтамівіру фосфату один раз на день у ході дослідження побутової профілактики після контакту з хворим (n = 99), 6-тижневого дослідження сезонної профілактики у дітей (n = 49) та 12-тижневого дослідження сезонної профілактики у дітей з ослабленим імунітетом (n = 10).

У таблиці 2 наведені побічні реакції, найчастіше відзначені у ході клінічних досліджень за участю дітей.

Таблиця 2. Побічні реакції у ході досліджень застосування озельтамівіру фосфату для лікування і профілактики інфлюенци у дітей (доза з урахуванням віку/маси тіла [від 30 до 75 мг внутрішньо]).

ПЕРЕКЛАД
Виконав
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Системно-органний клас	Побічні реакції за частотою			
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Інфекційні та паразитарні захворювання		Середній отит		
Розлади з боку нервової системи		Головний біль		
Розлади з боку органів зору		Кон'юнктивіт (в тому числі почервоніння очей, виділення з очей і біль в очах)		
Розлади з боку органів слуху і рівноваги		Біль у вухах	Розлади барабанної перетинки	
Розлади з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння	Кашель, закладеність носа	Нежить		
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Блювання	Біль у животі (в тому числі верхній частині живота), диспепсія, нудота		
Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин			Дерматит (в тому числі алергічний та атопічний дерматит)	

Опис вибраних побічних реакцій

Розлади з боку психіки та нервової системи

Інфлюєнца може бути пов'язана з різними неврологічними і поведінковими симптомами, в тому числі явищами на кшталт галюцинацій, маячні та аномальної поведінки, що в деяких випадках можуть призводити до летальних наслідків. Ці явища можуть розвиватися на тлі енцефаліту чи енцефалопатії, але можуть початися і без явного тяжкого захворювання.

Пацієнти з інфлюєнцою, які отримували озельтамівіру фосфат у післяреєстраційному досвіді, відзначали судому та маячню (в тому числі зміну рівня свідомості, сплутаність свідомості, ненормальну поведінку, марення, галюцинації, збудження, тривогу, нічні кошмари), що у дуже рідкісних випадках призводили до самоушкоджень чи летальних наслідків. Такі явища відзначали переважно діти і підлітки, часто вони розвивалися раптово і швидко минали. Внесок озельтамівіру фосфату до розвитку цих явищ невідомий. Подібні нервово-психічні явища відзначали і пацієнти з інфлюєнцою, які не приймали озельтамівіру фосфат.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Пацієнти з грипоподібними захворюваннями відзначали порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів, в тому числі гепатит і зростання рівнів печінкових ферментів. Ці випадки включали смертельний блискавичний гепатит і печінкову недостатність.

Інші особливі популяції

Діти (віком молодше 1 року)

Відзначений у ході двох досліджень фармакокінетики, фармакодинаміки і профілю безпеки озельтамівіру за участю 135 дітей з інфлюенцою віком до одного року профіль безпеки був подібним у різних вікових групах і включав блювання, діарею та пелюшковий дерматит, що відзначали найчастіше. Даних щодо недоношених дітей, народжених через менше, ніж 36 тижнів після зачаття, недостатньо. Інформація щодо безпеки застосування озельтамівіру для лікування інфлюенци у немовлят віком до одного року, отримана у ході перспективних і ретроспективних обсерваційних досліджень (за участю загалом понад 2400 немовлят із цієї вікової групи), досліджень епідеміологічних баз даних і післяреєстраційного нагляду, свідчить про подібність профілю безпеки у немовлят віком до одного року і встановленого профілю безпеки у дітей віком 1 рік і старше.

Старші пацієнти та пацієнти з хронічними серцевими та/або респіраторними захворюваннями

Популяція, вивчена в ході досліджень лікування інфлюенци, складається зі здорових дорослих і підлітків та пацієнтів із груп підвищеного ризику щодо розвитку ускладнень, пов'язаних з інфлюенцою, наприклад, пацієнтів літнього віку чи осіб із хронічними захворюваннями серця чи дихальних шляхів. Як правило, профіль безпеки в пацієнтів із груп ризику якісно подібний до профілю у здорових дорослих і підлітків.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Лікування інфлюенци в пацієнтів з ослабленим імунітетом оцінювали у ході двох досліджень стандартних чи високих (подвійних чи потрійних) доз озельтамівіру фосфату. Профіль безпеки озельтамівіру фосфату, відзначений у ході цих досліджень, узгоджувався з профілем, відомим із попередніх клінічних випробувань, учасники яких зі всіх вікових груп з нормальним імунітетом отримували озельтамівіру фосфат для лікування інфлюенци (в тому числі здорові пацієнти і пацієнти з груп ризику [тобто пацієнти з супутніми захворюваннями органів дихання та/або серця]). Побічною реакцією, найчастіше відзначеною у дітей з ослабленим імунітетом, було блювання (28 %).

За результатами 12-тижневого дослідження профілактики за участю 475 пацієнтів із ослабленим імунітетом, у тому числі 18 дітей віком від 1 до 12 років і старше, профіль безпеки озельтамівіру у 238 пацієнтів відповідав профілю, відзначеному в ході попередніх клінічних досліджень профілактики озельтамівіру фосфатом.

Діти зі вже існуючою бронхіальною астмою

Загалом, профіль побічних реакцій у дітей зі вже існуючою бронхіальною астмою був якісно подібним до такого у здорових дітей.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі / ризику для такого лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції (див. нижче).

Передозування

Повідомлення про передозування озельтамівіру фосфату надходили у ході клінічних випробувань та післяреєстраційного досвіду. У більшості випадків після передозування не відзначали розвитку жодних побічних реакцій.

Побічні реакції, відзначені після передозування, за характером та частотою були подібними до реакцій, відзначених після застосування терапевтичних доз озельтамівіру фосфату і описаних у розділі 4.8 «Побічні реакції».

Специфічний антидот не відомий.

Діти

Передозування у дітей відзначали частіше, ніж у дорослих і підлітків. Слід дотримуватись обережності при приготуванні оральної суспензії озельтамівіру фосфату та прийомі препаратів озельтамівіру фосфату дітьми.

Фармакологічні властивості

Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протівірусні засоби для системного застосування, інгібітори нейрамінідази. Код АТХ: J05AH02.

Озельтамівіру фосфат є прекурсором активного метаболіту (озельтамівіру карбоксилату). Цей активний метаболіт є селективним інгібітором ферменту нейрамінідази вірусу інфлюенци, що являє собою глікопротеїн на поверхні віріону. Активність ферменту вірусної нейрамінідази важлива як для проникнення вірусу до неінфікованих клітин, так і для вивільнення нещодавно утворених частинок вірусу з інфікованих клітин і подальшого поширення вірусу в організмі.

Озельтамівіру карбоксилат пригнічує нейрамінідази штамів інфлюенци А і В *in vitro*. Озельтамівіру фосфат пригнічує поширення і реплікацію вірусу інфлюенци *in vitro*. Після перорального введення *in vivo* озельтамівір пригнічував реплікацію штамів вірусу інфлюенци А і В та їхню патогенність у тваринних моделях з ефективністю, подібною до відзначеної у людини після прийому доз по 75 мг двічі на день.

Протівірусна активність озельтамівіру щодо штамів інфлюенци А і В доведена у ході експериментальних провокаційних досліджень за участю здорових добровольців.

Значення IC50 ферменту нейрамінідази клінічно ізольованого вірусу інфлюенци А для озельтамівіру варіювалися від 0,1 до 1,3 нМ, а для вірусу інфлюенци В становили 2,6 нМ. Результати опублікованих досліджень свідчать про вищі значення IC50 для штамів інфлюенци В, аж до медіани 8,5 нМ.

Клінічні дослідження

Лікування інфекції інфлюенци

Показання ґрунтуються на даних клінічних досліджень штамів інфлюенци природного походження, переважно інфлюенци А.

Озельтамівір ефективний лише щодо захворювань, спричинених вірусом інфлюенци.

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Отже, представлений статистичний аналіз стосується лише пацієнтів із вірусом інфлюєнці. У об'єднаній популяції дослідження лікування, що складалася з позитивних і негативних щодо інфлюєнці пацієнтів (які отримували принаймні одну дозу дослідного препарату), первинна ефективність зменшувалась пропорційно числу негативних пацієнтів. В загальній терапевтичній популяції інфекцію інфлюєнці підтвердили у 67 % (діапазон від 46 до 74 %) пацієнтів, включених у дослідження. Позитивні результати демонстрували 64 % пацієнтів літнього віку і 62 % пацієнтів із хронічними захворюваннями серця та/або дихальних шляхів. Автори всіх досліджень фази III набирали пацієнтів лише у період поширення інфлюєнці у місцевій громаді.

Дорослі і підлітки віком 13 років і старше: пацієнтів вважали прийнятними впродовж 36 годин після розвитку симптомів, якщо вони відзначали гарячку з температурою тіла $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, що супроводжувалася принаймні одним респіраторним симптомом (кашлем, назальними симптоми чи болем у горлі) та принаймні одним системним симптомом (міалгією, ознобом чи пітливістю, нездужанням, втомою чи головним болем). За результатами об'єданого аналізу всіх позитивних дорослих та підлітків (N = 2413), включених до дослідження лікування, прийом озельтамівіру у дозах по 75 мг двічі на день впродовж 5 днів дозволяв зменшити медіанну тривалість захворювання приблизно на один день з 5,2 днів (95 % ДІ 4,9-5,5 днів) у групі плацебо до 4,2 днів (95 % ДІ 4,0-4,4 днів; $p \leq 0,0001$) у групі озельтамівіру.

Частка пацієнтів, які відзначали відомі ускладнення з боку нижніх відділів дихальних шляхів (переважно бронхіт) та потребували лікування антибіотиками, зменшувалась з 12,7 % (135/1063) у групі плацебо до 8,6 % (116/1350) у популяції, що отримувала озельтамівір ($p = 0,0012$).

Лікування інфлюєнці у популяціях високого ризику: медіанна тривалість захворювання на інфлюєнцу у літніх пацієнтів (віком ≥ 65 років) та пацієнтів із хронічними захворюваннями серця та/або дихальних шляхів, які приймали озельтамівір у дозах по 75 мг двічі на день впродовж 5 днів, зменшувалась несуттєво. Загальна тривалість гарячки у групах озельтамівіру зменшувалась на один день. Озельтамівір значно знижував частоту розвитку відомих ускладнень з боку нижніх відділів дихальних шляхів (переважно бронхіту) та потребу в антибіотиках з 19 % (52/268) у групі плацебо до 12 % (29/250) у популяції, що отримувала озельтамівір ($p = 0,0156$).

Загальна частота розвитку ускладнень з боку нижніх відділів дихальних шляхів (переважно бронхіту) і потреба в антибіотиках у пацієнтів із хронічними захворюваннями серця та/або дихальних шляхів становила 17 % (22/133) у групі плацебо та 14 % (16/118) у групі озельтамівіру ($p = 0,5976$).

Лікування інфлюєнці у вагітних жінок: контрольованих клінічних досліджень застосування озельтамівіру у вагітних жінок не проводили, проте дані післяреєстраційних і ретроспективних обсерваційних досліджень свідчать про користь рекомендованого режиму дозування для цієї групи пацієнтів в аспекті зменшення захворюваності / смертності. Результати фармакокінетичних аналізів свідчать про менший вплив активного метаболіту, але вагітним жінкам не рекомендована корекція дози для лікування чи профілактики інфлюєнці.

ПЕРЕКЛАД ~~ВІКОНАВ~~
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Лікування інфлюенци в дітей: у ході дослідження за участю здорових дітей (65 % позитивних щодо інфлюенци) віком від 1 до 12 років (середнім віком 5,3 років) із гарячкою ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) та кашлем чи гострим ринітом, 67 % позитивних пацієнтів були інфіковані вірусом інфлюенци А, 33 % – інфлюенци В. Лікування озельтамівіром, розпочате впродовж 48 годин після розвитку симптомів, дозволяло значно скоротити тривалість захворювання (визначену як одночасне повернення до самопочуття, активності та полегшення гарячки, кашлю і риніту), тобто на 1,5 дні (95 % ДІ 0,6-2,2 дні; $p < 0,0001$) порівняно з плацебо. Озельтамівір знижував частоту розвитку гострого середнього отиту з 26,5 % (53/200) у групі плацебо до 16 % (29/183) у дітей, які отримували озельтамівір ($p = 0,013$).

У другому дослідженні брали участь 334 дитини з бронхіальною астмою віком від 6 до 12 років, 53,6 % яких були позитивними щодо інфлюенци. У групі озельтамівіру медіанна тривалість захворювання суттєво не зменшувалась. До 6-го дня (останнього дня лікування) ОФВ1 збільшувався на 10,8 % у групі озельтамівіру порівняно з 4,7 % у групі плацебо ($p = 0,0148$).

Європейська агенція з лікарських засобів відтермінувала зобов'язання надавати результати досліджень озельтамівіру фосфату в одній чи кількох підгрупах дітей з інфлюенцією.

Показання для немовлят віком до 1 року ґрунтуються на екстраполяції даних про ефективність у дітей старшого віку, а рекомендовані їм дози базуються на даних фармакокінетичного моделювання.

Лікування інфекції інфлюенци В: загалом близько 15 % популяції хворих мають вірус інфлюенци В, ця частка варіюється від 1 до 33 % в окремих дослідженнях. Медіанна тривалість захворювання у пацієнтів з інфлюенцією В суттєво не відрізнялась у різних терапевтичних групах в рамках окремих досліджень. Дані для 504 пацієнтів із вірусом інфлюенци В, отримані в ході всіх досліджень, об'єднали для аналізу. Озельтамівір скорочував полегшення всіх симптомів на 0,7 дні (95 % ДІ 0,1-1,6 дні; $p = 0,022$) та тривалість гарячки ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), кашлю та гострого риніту на 1 день (95 % ДІ 0,4-1,7 днів; $p < 0,001$) порівняно з плацебо.

Лікування інфлюенци у пацієнтів з ослабленим імунітетом: у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з оцінки безпеки та характеристики впливу озельтамівіру на розвиток резистентності вірусу інфлюенци (первинному аналізі) у пацієнтів з інфлюенцією та ослабленим імунітетом брали участь 151 дорослий пацієнт, 7 підлітків та 9 дітей, дані для яких включили до оцінки ефективності озельтамівіру (вторинного аналізу). У це дослідження включали й пацієнтів після трансплантації солідних органів, стовбурових клітин крові, а також ВІЛ-позитивних пацієнтів з числом $\text{CD4}^+ < 500$ клітин/ мм^3 , пацієнтів на системній імуносупресивній терапії та хворих зі злоякісними захворюваннями крові. Всіх пацієнтів рандомізували для 10-денного лікування, що розпочали впродовж 96 годин після розвитку симптомів. Схеми лікування озельтамівіром були наступними: стандартні дози (по 75 мг або дози з урахуванням маси тіла для дітей) двічі на день (73 дорослих, 4 підлітка та 4 дитини) або подвійні дози (по 150 мг або дози з урахуванням маси тіла для дітей) двічі на день (78 дорослих, 3 підлітка та 5 дітей).

Медіанний час до зникнення симптомів у дорослих і підлітків у групах стандартних (103,4 години [95 % ДІ 75,4-122,7]) та подвійних доз (107,2 години [95 % ДІ 63,9-140,0]) був подібним. Медіанний час до зникнення симптомів у дітей варіювався, а інтерпретація

ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



125

даних обмежувалась невеликим розміром вибірки. Частки дорослих пацієнтів із вторинними інфекціями у групах стандартних та подвійних доз були порівнюваними (8,2 і 5,1 %). Серед підлітків і дітей лише один пацієнт (підліток) із групи стандартних доз відзначав розвиток вторинної інфекції (бактеріального синуситу).

Дослідження фармакокінетики і фармакодинаміки проводили у дітей з тяжким імунodefіцитом (віком ≤ 12 років, $n = 30$), які отримували стандартні (по 75 мг або з урахуванням маси тіла двічі на день) чи потрібні дози (по 225 мг або з урахуванням маси тіла двічі на день) озельтамівіру впродовж адаптивного курсу лікування тривалістю від 5 до 20 днів залежно від виділення вірусу (середня тривалість лікування становила 9 днів). Нуль пацієнтів з групи стандартних доз та 2 пацієнти з групи потрібних доз відзначали розвиток вторинних бактеріальних інфекцій (bronхіту та синуситу).

Профілактика інфлюенци

Ефективність озельтамівіру для профілактики інфлюенци природного походження довели у ході дослідження профілактики після побутового контакту з хворим та двох сезонних досліджень профілактики. Первинним параметром ефективності всіх цих досліджень вважали частоту розвитку лабораторно підтвердженої інфлюенци. Вірулентність епідемій інфлюенци непередбачувана і варіюється залежно від регіону та сезону, тому число пролікованих хворих на одного вилікуваного при профілактиці інфлюенци мінливе.

Профілактика після контакту: учасники дослідження контактерів (12,6 % вакцинованих проти інфлюенци) з носіями інфлюенци приймали озельтамівіру у дозах по 75 мг один раз на день, починаючи з 1-2 дня після розвитку симптомів у носія та впродовж наступних семи днів. Інфлюенцу підтвердили у 163 із 377 носіїв. Озельтамівіру значно знижував клінічну частоту захворювання на інфлюенцу у контактерів з підтвердженими носіями, з 24/200 (12 %) у групі плацебо до 2/205 (1 %) у групі озельтамівіру (на 92 % [95 % ДІ 6-16; $p \leq 0,0001$]). Число пролікованих хворих на одного вилікуваного при контакті зі справжніми носіями інфлюенци дорівнювало 10 (95 % ДІ 9-12) і 16 (95 % ДІ 15-19) у всій популяції пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу дослідного препарату незалежно від підтвердження статусу носія.

Ефективність озельтамівіру для профілактики інфлюенци природного походження довели у ході дослідження профілактики після побутового контакту з хворим за участю дорослих, підлітків та дітей віком від 1 до 12 років, як носіїв, так і контактерів. Первинним параметром ефективності цього дослідження вважали частоту розвитку лабораторно підтвердженої клінічної інфлюенци у родині. Профілактика озельтамівіром тривала 10 днів. У загальній популяції частота розвитку лабораторно підтвердженої клінічної інфлюенци знижувалась з 20 % (27/136) у контрольній групі до 7 % (10/135) у групі озельтамівіру (на 62,7 % [95 % ДІ 26,0-81,2; $p = 0,0042$]). У родинях із носіями інфлюенци частота розвитку захворювання знижувалась з 26 % (23/89) у контрольній групі до 11 % (9/84) у групі озельтамівіру (на 58,5 % [95 % ДІ 15,6-79,6; $p = 0,0114$]). За даними аналізу підгрупи дітей віком від 1 до 12 років частота розвитку лабораторно підтвердженої клінічної інфлюенци значно знижувалась з 19 % (21/111) у контрольній групі до 7 % (7/104) у групі озельтамівіру (на 64,4 % [95 % ДІ 15,8-85,0; $p = 0,0188$]). Серед дітей, які ще не виділяли вірус на початку дослідження, частота розвитку лабораторно підтвердженої клінічної інфлюенци знижувалась з 21 % (15/70) у контрольній групі до 4 % (2/47) у групі озельтамівіру (на 80,1 % [95 % ДІ 22,0-94,9; $p = 0,0206$]). Число пролікованих хворих на одного вилікуваного дорівнювало 9 (95 % ДІ

ПЕРЕКЛАД ~~ВИКОНАВ~~
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



7-24) та 8 (95 % ДІ 6, верхню межу не можна було оцінити) у всій популяції дітей, які отримали принаймні одну дозу дослідного препарату та у дітей-контактерів із носіями інфекції (популяції пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу дослідного препарату II), відповідно.

Профілактика інфлюенци після контакту з хворим у дітей віком молодше 1 року у період пандемії

Профілактику під час пандемії інфлюенци не вивчали у ході контрольованих клінічних досліджень за участю у дітей віком від 0 до 12 місяців.

Профілактика у період епідемії інфлюенци у громаді: за результатами об'єднаного аналізу даних двох інших досліджень за участю невакцинованих, але здорових дорослих, прийом озельтамівіру у дозах по 75 мг один раз на день впродовж 6 тижнів значно знижував частоту розвитку клінічних захворювань на інфлюенцу з 25/519 (4,8 %) у групі плацебо до 6/520 (1,2 %) у терапевтичній групі (на 76 % [95 % ДІ 1,6-5,7; $p = 0,0006$]) у період спалаху інфлюенци в громаді. Число пролікованих хворих на одного вилікуваного у цьому дослідженні дорівнювало 28 (95 % ДІ 24-50).

За даними дослідження за участю пацієнтів похилого віку в будинках престарілих, 80 % учасників якого отримали вакцину в сезон дослідження, прийом озельтамівіру у дозах по 75 мг один раз на день впродовж 6 тижнів значно знижував частоту розвитку клінічних захворювань на інфлюенцу з 12/272 (4,4 %) у групі плацебо до 1/276 (0,4 %) у групі озельтамівіру (на 92 % [95 % ДІ 1,5-6,6; $p = 0,0015$]). У цьому дослідженні число пролікованих хворих на одного вилікуваного дорівнювало 25 (95 % ДІ 23-62).

Профілактика інфлюенци в пацієнтів з ослабленим імунітетом: дослідники провели подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження сезонної профілактики інфлюенци за участю 475 пацієнтів з ослабленим імунітетом (388 пацієнтів після трансплантації солідних органів [195 з групи плацебо; 193 – озельтамівіру], 87 пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин [43 з групи плацебо; 44 – озельтамівіру], нуль пацієнтів з іншими імуносупресивними станами), в тому числі 18 дітей віком від 1 до 12 років. Первинною кінцевою точкою цього дослідження вважали частоту розвитку лабораторно підтвердженої клінічної інфлюенци, визначену за вірусною культурою та/або чотириразовим зростанням рівня антитіл НАІ. Частота розвитку лабораторно підтвердженої клінічної інфлюенци дорівнювала 2,9 % (7/238) у групі плацебо та 2,1 % (5/237) у групі озельтамівіру (95 % ДІ -2,3 % -4,1 %; $p = 0,772$).

Специфічних досліджень з оцінки зниження ризику розвитку ускладнень не проводили.

Резистентність до озельтамівіру

Клінічні дослідження: ризик розвитку штамів вірусу інфлюенци зі зниженою чутливістю чи явною резистентністю до озельтамівіру вивчали у ході клінічних досліджень, спонсорованих компанією «Рош». Розвиток резистентних до озельтамівіру вірусів під час лікування частіше відзначали у дітей, ніж у дорослих (менш ніж у 1 % дорослих та у 18 % немовлят віком до 1 року). Діти, які, як відомо, були носіями резистентного до озельтамівіру вірусу, загалом виділяли цей вірус довше, ніж пацієнти з чутливістю. Проте резистентність до озельтамівіру, що розвивалася під час лікування, не впливала на терапевтичну відповідь і не спричиняла подовження симптомів інфлюенци. Загалом вищу частоту розвитку резистентності до озельтамівіру відзначали у дорослих і

~~ПЕРЕКЛАД~~ ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



підлітків з ослабленим імунітетом, які отримували стандартні чи подвійні дози озельтамівіру впродовж 10 днів [14,5 % (10/69) у групі стандартних доз та 2,7 % (2/74) у групі подвійних доз], порівняно зі здоровими дорослими і підлітками, які отримували озельтамівір. Більшість дорослих пацієнтів із резистентністю були реципієнтами трансплантатів (8/10 пацієнтів з групи стандартних доз і 2/2 пацієнтів з групи подвійних доз). Більшість пацієнтів з резистентністю були інфіковані вірусом типу А і демонстрували тривале його виділення.

Частота розвитку резистентності до озельтамівіру, відзначена в дітей з ослабленим імунітетом (віком ≤ 12 років), які отримували озельтамівіру фосфат у рамках двох досліджень з оцінки резистентності, становила 20,7 % (6/29). З шести дітей з ослабленим імунітетом і резистентністю до озельтамівіру, що розвилася під час лікування, 3 отримували стандартні дози, а ще 3 – високі (подвійні чи потрійні). Більшість пацієнтів мали гострий лімфоїдний лейкоз і були віком ≤ 5 років.

Частота розвитку резистентності до озельтамівіру у ході клінічних досліджень

Популяція пацієнтів	Пацієнти з резистентними мутаціями (%)	
	Фенотипування*	Гено- і фенотипування*
Дорослі і підлітки	0,88 % (21/2382)	1,13 % (27/2396)
Діти (віком 1-12 років)	4,11 % (71/1726)	4,52 % (78/1727)
Немовлята (віком < 1 року)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

* Повне фенотипування не проводили у рамках всіх досліджень.

Профілактика інфлюенци

Дослідники не виявили свідчень розвитку резистентності, пов'язаної із терапією озельтамівіру фосфатом, у пацієнтів із нормальним імунітетом у ході клінічних досліджень профілактики інфлюенци, наразі проведених після контакту з хворим (7 днів), після побутового контакту (10 днів) та в рамках сезонної профілактики (42 днів). А результатами 12-тижневого дослідження профілактики за участю пацієнтів з ослабленим імунітетом не відзначали розвитку резистентності.

Дані клінічних досліджень і спостережень: природні мутації, пов'язані зі зниженням чутливості до озельтамівіру *in vitro*, виявили у ізолюваних штамів вірусів інфлюенци А та В пацієнтів, які не отримували озельтамівір. Резистентні штами, виявлені під час лікування озельтамівіром, виділяли як імунокомпетентні пацієнти, так і хворі з ослабленим імунітетом. Пацієнти з ослабленим імунітетом і маленькі діти під час лікування наражаються на вищий ризик розвитку вірусу, резистентного до озельтамівіру. Відомо, що резистентні до озельтамівіру віруси, виділені пацієнтами, які отримували озельтамівір, та лабораторні штами вірусів інфлюенци, резистентні до озельтамівіру, несуть мутації нейрамінідаз N1 і N2. Як правило, мутації резистентності специфічні для вірусного підтипу. З 2007 року дослідники спорадично виявляли природну резистентність, пов'язану з мутацією H275Y сезонних штамів вірусу H1N1. Чутливість до озельтамівіру та поширеність таких вірусів можуть змінюватись сезонно і географічно. У 2008 році H275Y виявили у > 99 % ізолятів інфлюенци H1N1, поширених в Європі. Вірус інфлюенци H1N1 2009 року («свинячий грип») був майже стабільно


 ІЗРЕКЛАД ВИКОНАВ
 УПОВНОВАЖЕНИЙ
 ПРЕДСТАВНИК



чутливим до озельтамівіру, а окремі епізодичні повідомлення про резистентність були пов'язані з терапевтичними і профілактичними схемами.

Фармакокінетичні властивості

Загальна інформація

Всмоктування

Після перорального прийому озельтамівіру фосфату (прекурсору) озельтамівір швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту та інтенсивно метаболізується переважно печінковими естеразами з утворенням активного метаболіту (озельтамівіру карбоксилату). Принаймні 75 % пероральної дози надходить у системний кровотік у формі активного метаболіту. Системна концентрація прекурсору становить менше 5 % від концентрації активного метаболіту. Плазмові концентрації прекурсору і активного метаболіту пропорційні дозі та не залежать від прийому їжі.

Розподіл

Середній об'єм розподілу озельтамівіру карбоксилату в рівноважному стані у людини становить приблизно 23 літри, що еквівалентно об'єму позаклітинної рідини організму. Оскільки активність нейрамідіази є позаклітинною, озельтамівіру карбоксилат розподіляється на всіх ділянках поширення вірусу інфлюенци. Зв'язування озельтамівіру карбоксилату з білками плазми людини незначне (приблизно 3 %).

Біотрансформація

Озельтамівір в значній мірі перетворюється на озельтамівіру карбоксилат за допомогою естераз, що знаходяться переважно в печінці. Дослідження *in vitro* довели, що ані озельтамівір, ані його активний метаболіт не є субстратами чи інгібіторами основних ізоформ цитохрому P450. *In vivo* не виявили кон'югатів фази 2 жодної сполуки.

Виведення

Після всмоктування озельтамівір переважно (> 90 %) виводиться після перетворення на озельтамівіру карбоксилат. Він не метаболізується далі і виводиться з сечею. Пікові плазмові концентрації озельтамівіру карбоксилату знижуються з періодом напіввиведення від 6 до 10 годин у більшості пацієнтів. Активний метаболіт повністю виводиться нирками. Нирковий кліренс (18,8 л/год) перевищує швидкість клубочкової фільтрації (7,5 л/год), що доводить, що каналцева секреція відбувається на додачу до клубочкової фільтрації. Менше 20 % пероральної дози радіоактивно міченого озельтамівіру виводиться з калом.

Інші особливі популяції

Діти

Діти віком молодше 1 року: фармакокінетику, фармакодинаміку і безпеку озельтамівіру фосфату оцінювали у ході двох неконтрольованих відкритих досліджень, в тому числі за участю дітей з інфлюенцією віком до одного року (n = 135). Швидкість виведення активного метаболіту, відкоригована за масою тіла, зменшувалась у дітей до 1 року. Системні концентрації метаболіту у наймолодших немовлят теж були мінливішими. Наявні дані свідчать, що системні концентрації прекурсора та його метаболіту у немовлят віком від 0 до 12 місяців після прийому доз по 3 мг/кг відповідали очікуваній ефективності і профілю безпеки, порівнюваним із відзначеними в дітей старшого віку та дорослих після застосування рекомендованих доз. Відзначені побічні реакції відповідали

ПЕРЕКЛАД ~~ВИКОНАВ~~
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



встановленому профілю безпеки у дітей старшого віку.
Даних щодо профілактики інфлюенци після контакту немовлят віком до 1 року з хворим немає. Профілактику в період епідемії інфлюенци у громаді не вивчали у дітей віком до 12 років.

Профілактика інфлюенци після контакту з хворим в дітей віком молодше 1 року у період пандемії

Модель прийому доз по 3 мг/кг один раз на день немовлятами віком < 1 року демонструє приблизно ті самі чи вищі концентрації, що і прийом доз по 75 мг один раз на день дорослими. Системні концентрації не перевищують таких при лікуванні немовлят віком < 1 року (по 3 мг/кг двічі на день), що, ймовірно, відповідає порівняному профілю безпеки. Клінічних досліджень профілактики у немовлят віком < 1 року не проводили.

Діти віком 1 рік чи старше: фармакокінетику озельтамівіру оцінювали у ході фармакокінетичних досліджень прийому одноразових доз за участю немовлят, дітей і підлітків віком від 1 до 16 років. Фармакокінетику прийому багаторазових доз вивчали у невеликої кількості дітей, які брали участь у клінічному дослідженні ефективності. Діти молодшого віку демонстрували швидше виведення прекурсора та його активного метаболіту, ніж дорослі, що призводило до виявлення нижчих системних концентрацій в перерахунку на дозу у мг/кг. Дози по 2 мг/кг відповідали системним концентраціям озельтамівіру карбоксилату, порівнюваним із концентраціями у дорослих після прийому одноразових доз по 75 мг (приблизно 1 мг/кг). Фармакокінетика озельтамівіру у дітей та підлітків віком 12 років і старше подібна до такої у дорослих.

Пацієнти літнього віку

Системні концентрації активного метаболіту у рівноважному стані у літніх людей (віком від 65 до 78 років) були на 25-35 % вищими, ніж у дорослих віком до 65 років, які приймали порівнювані дози озельтамівіру. Періоди напіввиведення у літніх пацієнтів були подібними до відзначених у молоді. З огляду на системні концентрації та переносимість препарату пацієнти літнього віку не потребують корекції дози, якщо лише не демонструють ознак середньої тяжкості чи тяжкого порушень функції нирок (кліренсу креатиніну нижче 60 мл/хв.).

Порушення функції нирок

Досвід застосування озельтамівіру фосфату у дозах по 100 мг двічі на день впродовж 5 днів пацієнтами з порушеннями функцій нирок різної тяжкості свідчить, що системні концентрації озельтамівіру карбоксилату обернено пропорційні зниженню функції нирок.

Порушення функції печінки

Результати досліджень *in vitro* дозволяють дійти висновку, що пацієнтам із порушеннями функції печінки не слід очікувати значного зростання системних концентрацій озельтамівіру чи зменшення концентрацій його активного метаболіту.

Вагітні жінки

Дані фармакокінетичного аналізу об'єднаної популяції свідчать, що режим дозування озельтамівіру фосфату, описаний у розділі «Дози та спосіб застосування», зумовлює зниження системних концентрацій активного метаболіту у вагітних жінок (у середньому



на 30% у всіх триместрах) порівняно з невагітними жінками. Проте, ці нижчі прогнозовані системні концентрації лишаються все одно вищими за інгібіторну концентрацію (значення IC95) і відповідними терапевтичним концентраціям для ряду штамів вірусу інфлюенци. Крім того, дані обсерваційних досліджень доводять користь поточного режиму дозування для цієї популяції пацієнтів. Отже, вагітним жінкам не рекомендована корекція дози при лікуванні чи профілактиці інфлюенци.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Фармакокінетичний аналіз популяції свідчить, що лікування озельтамівіром дорослих і дітей (віком < 18 років) з ослабленим імунітетом (описане у розділі «Дози та спосіб застосування») зумовлює зростання прогнозованих системних концентрацій активного метаболіту (приблизно на 5-50 %) у порівнянні з пацієнтами з нормальним імунітетом і відповідним кліренсом креатиніну. Через широкий діапазон безпеки активного метаболіту пацієнти не потребують корекції дози через свій імунодефіцитний стан. Проте дози для пацієнтів з ослабленим імунітетом і порушеннями функцій нірок слід коригувати, як зазначено у розділі «Дози та спосіб застосування».

Фармакокінетичний і фармакодинамічний аналіз даних двох досліджень за участю пацієнтів з ослабленим імунітетом свідчить, що системні концентрації, вищі за відзначені після прийому стандартних доз, не забезпечували суттєвої додаткової користі.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані загальноприйнятих досліджень з фармакології безпеки, токсичності введення повторних доз і генотоксичності не свідчать про особливі небезпеки для людини. Результати загальноприйнятих досліджень канцерогенності у гризунів демонстрували тенденцію до дозозалежного зростання частоти розвитку деяких пухлин, характерних для цих видів гризунів. Враховуючи діапазон системних концентрацій у гризунів відносно очікуваних концентрацій у людини, ці результати не змінюють співвідношення користі-ризиків застосування озельтамівіру фосфату за рекомендованими терапевтичними показаннями.

Тератологічні дослідження доз до 1500 мг/кг/добу та 500 мг/кг/добу проводили у щурів та кролів, відповідно. Жодного впливу на розвиток плода не відзначали. Результати дослідження фертильності у щурів у дозах по 1500 мг/кг/добу не свідчили про розвиток жодних побічних реакцій у тварин будь-якої статі. Автори пре- та пост-натальних досліджень у щурів відзначали подовження пологів після введення доз по 1500 мг/кг/добу: діапазон безпеки між системною концентрацією у людини та найвищою дозою без відзначених побічних реакцій (500 мг/кг/добу) у щурів становив 480 разів для озельтамівіру та 44 рази для його активного метаболіту, відповідно. Системні концентрації у плодів щурів і кролів становили приблизно 15-20 % від концентрації у самок.

Озельтамівір і його активний метаболіт виділялись у молоко щурів. Обмежені дані свідчать, що озельтамівір і його активний метаболіт виділяються і у материнське молоко людини. Екстраполяція даних для тварин відповідає розрахунковим дозам відповідних сполук по 0,01 мг/добу та 0,3 мг/добу. Потенціал шкірної сенсibiliзації озельтамівіру визначали у ході тесту максимізації у морських свинок. Приблизно 50 % тварин, оброблених вихідною діючою речовиною, демонстрували розвиток еритеми після провокації. У кролів відзначали оборотне подразнення очей.

Тоді як дуже високі пероральні одноразові дози озельтамівіру фосфату, аж до найвищої випробуваної дози (1310 мг/кг), не спричиняли розвитку побічних реакцій у дорослих

У
ПЕРЕКЛАД
ВІКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



щурів, ті самі дози спричиняли токсичність у 7-денного посліду щурів, в тому числі смерть молодих тварин. Такі реакції відзначали у дозах по 657 мг/кг і вище. Після введення доз по 500 мг/кг жодних побічних реакцій не відзначали, у тому числі після хронічного введення (з 7 до 21 дня після пологів).

Фармацевтична інформація

Перелік допоміжних речовин

Озельтамівіру (фосфат), капсули желатинові тверді по 30 мг, 45 мг і 75 мг

Ядро капсули

Крохмаль прежелатинізований, повідон К-30, натрію кроскармелоза, тальк, натрію стеарилфумарат.

Оболонка капсули по 30 мг

Желатин, заліза оксид червоний (E172), заліза оксид жовтий (E172), титану діоксид (E171)

Оболонка капсули по 45 мг

Желатин, заліза оксид чорний (E172), титану діоксид (E171).

Оболонка капсули по 75 мг

Желатин, заліза оксид червоний (E172), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид чорний (E172), титану діоксид (E171).

Друкарські чорнила для маркування озельтамівіру (фосфату), капсул желатинових твердих по 30 мг, 45 мг і 75 мг

Шелак (E904), заліза оксид чорний (E172), калію гідроксид (E525).

Несумісність

Не застосовно.

Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Не зберігати при температурі вище 30°C. Захищати від вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Природа і вміст контейнера

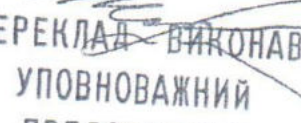
10 триплексних блістерів (ПВХ/ПЕ/ПВДК, запечатаних алюмінієвою фольгою).

Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Будь-які невикористані залишки препарату чи витратних матеріалів слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Екстратемпоральне приготування

Коли озельтамівіру фосфат, порошок для оральної суспензії, недоступний
Виготовлений на заводі озельтамівіру фосфат, порошок для оральної суспензії (6 мг/мл) є найкращим препаратом для дітей і дорослих, яким важко ковтати капсули, чи тих пацієнтів, яким необхідні менші дози. У разі відсутності озельтамівіру фосфату, порошку


ПЕРЕКЛАД ~~ВІКОНАВ~~
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



для оральної суспензії, фармацевт може приготувати суспензію (6 мг/мл) із капсул озельтамівіру фосфату, або пацієнт може приготувати суспензію з капсул вдома. Аптечному препарату слід надавати перевагу перед домашнім. Докладна інформація щодо приготування суспензії вдома наведена в листку-вкладиші озельтамівіру фосфату, капсул, у розділі «Приготування рідкого озельтамівіру фосфату в домашніх умовах». Для застосування аптечної суспензії, а також для її приготування в домашніх умовах необхідні градуйовані шприци відповідного об'єму. В обох випадках бажано позначати правильні об'єми на шприцах.

Аптечне приготування

Приготування аптечної суспензії по 6 мг/мл з капсул

Дорослі, підлітки і діти віком 1 року чи старше, які не можуть проковтнути цілі капсули

Ця процедура описує приготування кількості суспензії по 6 мг/мл, достатньої для 5-денного курсу лікування чи 10-денного курсу профілактики для одного пацієнта.

Фармацевт може приготувати суспензію по 6 мг/мл із капсул озельтамівіру фосфату по 30 мг, 45 мг або 75 мг і води, що містить 0,05 % (м/об) бензоату натрію у якості консерванту.

По-перше, слід розрахувати загальний об'єм речовин, необхідний для приготування достатньої кількості суспензії для 5-денного курсу лікування чи 10-денного курсу профілактики для одного пацієнта. Загальний необхідний об'єм визначають з урахуванням маси тіла пацієнта та рекомендацій, наведених у таблиці нижче. Щоб точно відібрати необхідну кількість препарату для приготування 10 доз (по 2 щоденні дози впродовж 5 днів), слід врахувати втрати при вимірюванні, зазначені у таблиці.

Об'єм аптечної суспензії по 6 мг/мл, приготованої з урахуванням маси тіла пацієнта

Маса тіла (кг)	Загальний об'єм суспензії на масу тіла пацієнта (мл) Без урахування втрат при вимірюванні	Загальний об'єм суспензії на масу тіла пацієнта (мл) Без урахування втрат при вимірюванні
Від 10 до 15 кг	50 мл	60 мл чи 75 мл*
Від 15 до 23 кг	75 мл	90 мл чи 100 мл*
Від 23 до 40 кг	100 мл	125 мл
> 40 кг	125 мл	137,5 мл (чи 150 мл)*

*Залежно від сили дії використаної капсули.

По-друге, слід визначити кількість капсул і кількість розчинника (води, що містить 0,05 % (м/об) бензоату натрію, доданого у якості консерванту), необхідних для приготування загального об'єму (розрахованого з таблиці вище) аптечної суспензії по 6 мг/мл, як показано в таблиці нижче.


ПЕРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Число капсул і кількість розчинника, необхідні для приготування загального об'єму аптечної суспензії по 6 мг/мл

Загальний об'єм суспензії, що необхідно приготувати	Необхідне число капсул озельтамівіру фосфату (мг озельтамівіру)			Необхідний об'єм розчинника
	75 мг	45 мг	30 мг	
60 мл	Будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії*	8 капсул (360 мг)	12 капсул (360 мг)	59,5 мл
75 мл	6 капсул (450 мг)	10 капсул (450 мг)	15 капсул (450 мг)	74 мл
90 мл	Будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії*	12 капсул (540 мг)	18 капсул (540 мг)	89 мл
100 мл	8 капсул (600 мг)	Будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії*	20 капсул (600 мг)	98,5 мл
125 мл	10 капсул (750 мг)	Будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії*	25 капсул (750 мг)	123,5 мл
137,5 мл	11 капсул (825 мг)	Будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії*	Будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії*	136 мл

*Капсулу з такою силою дії не можна використати для досягнення цільової концентрації; будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії.

По-третє, слід дотримуватись нижченаведеної методики приготування суспензії по 6 мг/мл з капсул озельтамівіру фосфату:

1. У скляну склянку відповідного розміру помістіть зазначену кількість води, що містить 0,05 % (м/об) натрію бензоату, доданого у якості консерванту.
2. Відкрийте зазначену кількість капсул озельтамівіру фосфату і перенесіть вміст кожної капсули безпосередньо у воду, налиту у скляну склянку.
3. За допомогою підходящого пристрою для перемішування перемішайте впродовж 2 хвилин.

(Примітка: лікарська речовина, озельтамівіру фосфат, легко розчиняється у воді. Суспензію утворюють деякі допоміжні речовини капсул озельтамівіру фосфату, нерозчинні у воді).

4. Перенесіть суспензію у пляшку з бурштинового скла чи бурштинового поліетилентерефталату (ПЕТ). Щоб не пролити суспензію, можна скористатися воронкою.



Об'єм аптечної суспензії по 6 мг/мл, приготованої з урахуванням маси тіла пацієнта

Маса тіла (кг)	Загальний об'єм суспензії на масу тіла пацієнта (мл) Без урахування втрат при вимірюванні	Загальний об'єм суспензії на масу тіла пацієнта (мл) Без урахування втрат при вимірюванні
≤ 7 кг	до 40 мл	50 мл
Від > 7 кг до 10 кг	50 мл	60 мл чи 75 мл*

*Залежно від сили дії використаної капсули.

По-друге, слід визначити кількість капсул і кількість розчинника (води, що містить 0,05 % (м/об) бензоату натрію, доданого у якості консерванту), необхідних для приготування загального об'єму (розрахованого з таблиці вище) аптечної суспензії по 6 мг/мл, як показано в таблиці нижче.

Число капсул і кількість розчинника, необхідні для приготування загального об'єму аптечної суспензії по 6 мг/мл

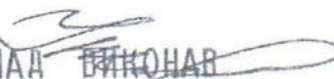
Загальний об'єм суспензії, що необхідно приготувати	Необхідне число капсул озельтамівіру фосфату (мг озельтамівіру)			Необхідний об'єм розчинника
	75 мг	45 мг	30 мг	
50 мл	4 капсули (300 мг)	Будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії*	10 капсул (300 мг)	49,5 мл
60 мл	Будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії*	8 капсул (360 мг)	12 капсул (360 мг)	59,5 мл
75 мл	6 капсул (450 мг)	10 капсул (450 мг)	15 капсул (450 мг)	74 мл

*Капсулу з такою силою дії не можна використати для досягнення цільової концентрації; будь ласка, скористайтеся капсулою з іншою силою дії.

По-третє, слід дотримуватись нижченаведеної методики приготування суспензії по 6 мг/мл з капсул озельтамівіру фосфату:

1. У скляну склянку відповідного розміру помістіть зазначену кількість води, що містить 0,05 % (м/об) натрію бензоату, доданого у якості консерванту.
2. Відкрийте зазначену кількість капсул озельтамівіру фосфату і перенесіть вміст кожної капсули безпосередньо у воду, налиту у скляну склянку.
3. За допомогою підходящого пристрою для перемішування перемішайте впродовж 2 хвилин.

(Примітка: лікарська речовина, озельтамівіру фосфат, легко розчиняється у воді.

ПЕРЕКЛАД 
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК



Суспензію утворюють деякі допоміжні речовини капсул озельтамівіру фосфату, нерозчинні у воді).

4. Перенесіть суспензію у пляшку з бурштинового скла чи бурштинового поліетилентерефталату (ПЕТ). Щоб не пролити суспензію, можна скористатися воронкою.

5. Закрийте пляшку за допомогою кришки із захистом від дітей.

6. Нанесіть на пляшку допоміжну етикетку з написом «Обережно струсити перед застосуванням».

(Примітка: приготовану суспензію слід обережно струшувати перед прийомом, щоб мінімізувати утворення бульбашок повітря).

7. Скажіть батькам чи доглядальнику пацієнта, що всі залишки та витратні матеріали, що лишилися після завершення терапії, слід утилізувати. Рекомендовано надати цю інформацію, наклеївши допоміжну етикетку на флакон або додавши її на аптечну етикетку.

8. Наклейте відповідну етикетку із зазначенням терміну придатності та умов зберігання препарату.

Нанесіть на флакон аптечну етикетку із зазначенням прізвища пацієнта, інструкцій щодо дозування, терміну придатності, назви лікарського засобу та будь-якої іншої необхідної інформації згідно місцевих аптечних правил. Докладні інструкції щодо дозування наведені у таблиці нижче.

Таблиця дозування аптечної суспензії по 6 мг/мл, приготованої з капсул озельтамівіру фосфату для немовлят віком молодше 1 року

Маса тіла (округлена до найближ. 0,5 кг)	Доза (мг)	Об'єм на дозу (6 мг/мл)	Терапевтичні дози (на 5 днів)	Профілактичні дози (на 10 днів)	Необхідний розмір диспенсеру (позначки 0,1 мл)
3 кг	9 мг	1,5 мл	По 1,5 мл двічі на день	По 1,5 мл один раз на день	2,0 мл чи 3,0 мл
3,5 кг	10,5 мг	1,8 мл	По 1,8 мл двічі на день	По 1,8 мл один раз на день	2,0 мл чи 3,0 мл
4 кг	12 мг	2,0 мл	По 2,0 мл двічі на день	По 2,0 мл один раз на день	3,0 мл
4,5 кг	13,5 мг	2,3 мл	По 2,3 мл двічі на день	По 2,3 мл один раз на день	3,0 мл
5 кг	15 мг	2,5 мл	По 2,5 мл двічі на день	По 2,5 мл один раз на день	3,0 мл
5,5 кг	16,5 мг	2,8 мл	По 2,8 мл двічі на день	По 2,8 мл один раз на день	3,0 мл
6 кг	18 мг	3,0 мл	По 3,0 мл двічі на день	По 3,0 мл один раз на день	3,0 мл (чи 5,0 мл)
6,5 кг	19,5 мг	3,3 мл	По 3,3 мл двічі на день	По 3,3 мл один раз на день	5,0 мл
7 кг	21 мг	3,5 мл	По 3,5 мл двічі на день	По 3,5 мл один раз на день	5,0 мл
7,5 кг	22,5 мг	3,8 мл	По 3,8 мл двічі на день	По 3,8 мл один раз на день	5,0 мл
8 кг	24 мг	4,0 мл	По 4,0 мл двічі на день	По 4,0 мл один раз на день	5,0 мл
8,5 кг	25,5 мг	4,3 мл	По 4,3 мл двічі на день	По 4,3 мл один раз на день	5,0 мл

ІРЕКЛАД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВИНИ



9 кг	27 мг	4,5 мл	По 4,5 мл двічі на день	По 4,5 мл один раз на день	5,0 мл
9,5 кг	28,5 мг	4,8 мл	По 4,8 мл двічі на день	По 4,8 мл один раз на день	5,0 мл
10 кг	30 мг	5,0 мл	По 5,0 мл двічі на день	По 5,0 мл один раз на день	5,0 мл

Відберіть приготовану аптечну суспензію за допомогою градуйованого шприца для вимірювання невеликих кількостей суспензії. Якщо можливо, позначте або виділіть позначку, що відповідає потрібному дозуванню (згідно таблиці доз вище) на шприці для кожного пацієнта. Доглядальник повинен змішати відповідну дозу з рівною кількістю солодкої рідкої їжі, такої як цукрова вода, шоколадний сироп, вишневий сироп, топінги для десертів (наприклад, карамельний чи вершковий соус), щоб замаскувати гіркий смак.

Приготування в домашніх умовах

Якщо заводської оральної суспензії озельтамівіру фосфату немає, слід застосовувати аптечну суспензію, приготовану з капсул озельтамівіру фосфату (докладні інструкції наведені вище). Якщо заводської оральної суспензії озельтамівіру фосфату та аптечної суспензії немає, суспензію озельтамівіру фосфату можна приготувати вдома.

За наявності капсули з силою дії, відповідною необхідній дозі, суспензію готують, відкривши цю капсулу і змішавши її вміст максимум з однією чайною ложкою підходящого підсолоджене харчового продукту. Гіркуватий присмак можна замаскувати такими продуктами, як цукрова вода, шоколадний сироп, вишневий сироп, топінги для десертів (наприклад, карамельний чи вершковий соус). Цю суміш слід розмішати і повністю дати пацієнту. Суміш слід ковтати одразу після приготування.

За наявності лише капсул по 75 мг і необхідності приготування доз по 30 чи 45 мг, приготування суспензії озельтамівіру фосфату включатиме додаткові етапи. Докладні інструкції наведені у листку-вкладиші для капсул озельтамівіру фосфату у розділі «Приготування рідкого фосфату озельтамівіру в домашніх умовах».

Виробник:

МСН Лабораторіс Прайвіт Лімітед

Формулейшн Дівіжн, Юніт-ІІ,
Сурвей Нос. 1277, 1319 ту 1324,
Нандігама (Вілладж енд Мандал),
Рангаредді (Дістрікт),
Телангана – 509 228, Індія.

Категорія відпуску:

Тільки за призначенням лікаря РР Схема 2 NS2

Дата перегляду тексту

Серпень 2020 р.

ПЕРЕГЛЯД ВИКОНАВ
УПОВНОВАЖЕНИЙ
ПРЕДСТАВНИК

