KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYOVEL 45 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Oseltamivir fosfat 59,1 mg (45 mg oseltamivire eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert jelatin kapsül

Kapak ve gövde kısmı opak beyaz renkte "4" numara sert jelatin kapsül içeren beyaz veya hemen hemen beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

CYOVEL, 1 yaşından büyük çocukların influenza profilaksisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi için standart doz
İnfluenza semptomlarının görüldüğü ilk veya ikinci günde tedaviye başlanmalıdır.

Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler):

Yetişkinler ve ≥13 yaşındaki vücut ağırlığı 40 kg'ın üzerindeki adolesanlarda tavsiye edilen doz, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg kapsüldür veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsüldür. Kapsülleri yutamayan yetişkinler ve ≥13 yaşındaki adolesanlar, 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg oseltamivir süspansiyon alabilir.

Çocuklar:

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

Vücut ağırlığı	5 gün boyunca tavsiye edilen tedavi dozu
10 - 15 kg	günde iki kez 30 mg
> 15 - 23 kg	günde iki kez 45 mg
> 23 - 40 kg	günde iki kez 60 mg
> 40 kg	günde iki kez 75 mg

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

İnfluenza semptomlarının görüldüğü ilk veya ikinci günde tedaviye başlanmalıdır.

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

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

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

* Bu tablo 0-12 aylık bebekler için olası tüm ağırlıkları içermesi amacıyla hazırlanmamıştır. 1 yaşın altındaki bebek hastalarda dozu belirlemek için 3 mg/kg kullanılmalıdır.

İnfluenza semptomlarının görüldüğü ilk 2 gün içinde hemen tedavi başlatılmalıdır.

Doz tavsiyeleri prematüre (örneğin, postmenstrüel yaşı 36 haftadan küçük olan) bebekler için değildir. Fizyolojik fonksiyonlarının tam olarak gelişmemiş olmasına bağlı olarak farklı dozlara ihtiyaç duyabilecek bu hastalar için mevcut veriler yeterli değildir.

Eczacı tarafından hazırlanacak dozlar bölüm 6.6'da anlatılmaktadır.

Profilaksi için standart doz
Yetişkinler ve adolesanlar (13-17 yaşındakiler):
Enfekte kişilerle yakın teması takiben, influenzanın profilaksisi için tavsiye edilen oral CYOVEL dozu 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsüldür. Enfekte kişilerle yakın temas sonrası iki gün içinde tedaviye başlanmalıdır. Toplumda görülen influenza salgını sırasında profilaksi için tavsiye edilen doz günlük 75 mg'dır. Altı haftalık süre içerisinde CYOVEL'in güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmıştır. İlaç kullanmaya devam edildiği sürece koruma devam eder.

0-12 yaş veya üstündeki bebekler ve çocuklar:
Tavsiye edilen oseltamivir süspansiyon dozlarına alternatif olarak, kapsül yutmada zorluk çekmeyen >40 kg ağırlığındaki çocuklar, maruziyet sonrası profilaktik olarak 10 gün boyunca, günde bir kez 75 mg kapsül veya birer adet 30 mg kapsül ve 45 mg kapsül alabilirler.

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

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

Toplumda görülen influenza salgını sırasında korunma:
12 aylıktan küçük bebeklerde influenza epidemisi sırasında profilaksi amaçlı kullanımı ile ilgili çalışma mevcut değildir.

Kullanım anında hazırlanışı (ekstamporane formülasyon) ile ilgili bilgiler için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Uygulama şekli:
Oral yoldan bir miktar su ile yutularak kullanılır.

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

Oral yoldan kapsül alamayan hastalarda uygun dozlarda CYOVEL süspansiyon hazırlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

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

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

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

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:
İnfluenza tedavisi veya profilaksisi için, hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Karaciğer yetmezliği olan pediyatrik hastalarda yürütülmüş bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
1 yaşın altındaki çocuklarda, CYOVEL'in güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

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

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

İmmün yetmezliği olan hastalar:
Tedavi: Önerilen oral doz yetişkinler için 10 gün boyunca günde iki kez 75 mg oseltamivirdir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). Tedavi influenza semptomları başladıktan sonra ilk iki gün içinde mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır.

Mevsimsel profilaksi: 12 haftaya kadar uzun süreli mevsimsel profilaksi, immün yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

4.3. Kontrendikasyonlar
Oseltamivir fosfat veya ilacın içerdiği maddelerin (Bölüm 6.1'de listelenmiştir) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CYOVEL'in influenza A ve B virüsleri dışında, diğer ajanların neden olduğu hastalıklarda etkili olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

CYOVEL influenza aşısı yerine kullanılmaz. CYOVEL kullanımı, bireylerin yıllık influenza aşılamasının değerlendirilmesini etkilememektedir. İnfluenzaya karşı koruma CYOVEL verildiği sürece sürer. Güvenilir epidemiyolojik veriler toplumda influenza virüsünün yaygın olduğunu gösterdiği koşullarda CYOVEL influenza tedavisinde ve önlenmesinde kullanılabilir. Dolaşımda olan virüs suşlarının oseltamivire duyarlılığının oldukça değişken olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, hekimler, CYOVEL kullanımına karar verirken dolaşımda olan mevcut virüslerin oseltamivire karşı duyarlılığı ile ilgili en güncel bilgiyi göz önünde bulundurmalıdır.

Nöropsikiyatrik olaylar
Oseltamivir ile influenza tedavisi gören hastalarda, özellikle çocuklarda ve adolesanlarda, konvülsiyon ve deliryum gibi nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Nöropsikiyatrik olaylar oseltamivir kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır

Hastalar anormal davranış belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve her hasta için tedaviye devam etmenin yarar ve risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

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

İmmün yetmezliği olan hastalar
İmmün yetmezliği olan hastalarda oseltamivir tedavisinin veya profilaksisinin güvenliliği ve etkililiği kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, immün yetmezliği olan yetişkin hastalarda influenza tedavisinin süresi, bu hasta grubunda daha kısa bir oseltamivir kürüne ilişkin çalışmalar olmadığından 10 gün olmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Ciddi Cilt/Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları
Oseltamivir'in pazarlama sonrası deneyimlerinde anafilaksi ve toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu ve eritema multiforme gibi ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Alerjik bir reaksiyon oluşursa veya şüphelenilirse oseltamivir kullanmayı durdurun ve uygun tedaviyi uygulayın. oseltamivir kullanımı, oseltamivir'e ciddi duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

Bakteriyel Enfeksiyon Riski
Oseltamivir'in influenza virüsleri dışındaki patojenlerin neden olduğu herhangi bir hastalıkta etkililiği olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, influenza benzeri semptomlarla başlayabilir veya influenza seyri sırasında bir arada olabilir veya komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. Oseltamivir'in bu tür komplikasyonları önlediği kanıtlanmamıştır. Sekonder bakteri enfeksiyonu potansiyeli konusunda uyanık olunması ve bunların uygun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir.

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

Pediyatrik popülasyon
Prematüre bebekler (postmenstrüel yaş* <36 hafta) için bir doz tavsiyesi sağlayan veri halihazırda mevcut değildir.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oseltamivirin plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması ve sitokrom P450 ve glukuronidaz sistemlerinden bağımsız metabolizması gibi farmakokinetik özellikleri, bu mekanizmalar yoluyla ilaç etkileşmeleri açısından herhangi bir problem yaratmayacağını gösterir (bkz. Bölüm 5.2).

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

İnfluenza Virüsü Aşısı (Canlı/Zayıflatılmış):
Antiviral Ajanlar (İnfluenza A ve B), İnfluenza Virüsü Aşısı'nın (Canlı/Zayıflatılmış) terapötik etkisini azaltabilir. Canlı influenza virüs aşısı uygulamasından 48 saat önce başlayıp 2 hafta sonra biten bir süre boyunca anti-influenza antivirallerinden kaçının.

Probenesid
Probenesid ile birlikte kullanım sırasında renal fonksiyonları normal olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Böbrekte anyonik tübüler sekresyonun potent inhibitörü olan probenesid ile birlikte kullanımı sonucunda, aktif metabolit konsantrasyonu yaklaşık 2 kat artar.

Amoksisilin
Oseltamivirin, aynı yolakla elimine edilen amoksisilin ile kinetik etkileşimi yoktur, bu, bu

yolak ile oseltamivir etkileşimin zayıf olduğunu düşündürmektedir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve kontrasepsiyon uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
İnfluenza, doğumsal kalp defektleri de dahil olmak üzere, konjenital malformasyon riski taşıyan olumsuz gebelik ve fetal sonuçlarla ilişkilidir. Pazarlama sonrası raporlardan ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen büyük miktarda veri, oseltamivire maruz kalan gebe kadınlarda (1000'den fazla ilk trimester süresince maruz kalan), oseltamivire bağlı ne malformasyon ne de fetal veya neonatal toksisite oluşmadığını göstermektedir.

Bununla birlikte, bir gözlemsel çalışmada, genel malformasyon riski artmazken, doğumdan sonraki 12 ay içinde tanı konulan majör konjenital kalp defektleri için sonuçların kesin olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, ilk trimesterde oseltamivir maruziyetini takiben majör konjenital kalp defekti oranı %1,76 (397 gebelikten 7 bebek) iken, genel popülasyonda oseltamivire maruz kalmayan gebeliklerde %1,01'dir (tahmini risk oranı 1,75, %95 GA 0,51-5,98). Çalışma sınırlı olduğundan, bu bulgunun klinik önemi açık değildir. Ayrıca, bu çalışma bireysel majör malformasyon türlerini güvenilir bir şekilde değerlendirmek için çok küçüktü ve oseltamivire maruz kalan kadınlar ve maruz kalmayan kadınlar, özellikle influenza geçirip geçirmediklerine bakılmaksızın, tam olarak karşılaştırılamamıştır.

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesine neden olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

CYOVEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik süresince gerekli olması halinde, mevcut güvenlilik ve yarar bilgisi (gebe kadınlardaki yarar bilgileri için bkz. Bölüm 5.1) ve dolaşımdaki influenza virüs suşunun patojenisitesi değerlendirilerek CYOVEL kullanılabilir.

Laktasyon dönemi
Emziren sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oseltamivirin ve aktif metabolitinin sütle atıldığını göstermektedir. Oseltamivirin insan sütüyle atıldığına ilişkin ise çok sınırlı veri mevcuttur. Sınırlı veriler, oseltamivir ve aktif metabolitinin anne sütünde saptandığını

göstermektedir, ancak sütte saptanan seviyeler çok düşüktür ve bu nedenle bebeğe terapötik dozun altında bir miktarın geçmesi beklenir. Dolaşımdaki influenza virüsü suşunun patojenisitesi ve emziren annenin altta yatan durumu dikkate alınarak emziren anneler için açık potansiyel yararların olduğu durumlarda, oseltamivir uygulanması düşünülebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Preklinik veriler, oseltamivirin kadın veya erkek fertilitesi üzerinde bir etkisi olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
CYOVEL'in araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profili özeti
Oseltamivirin güvenlilik profili, klinik çalışmalarda, influenzanın tedavisi için oseltamivir veya plasebo alan 6049 yetişkin veya adolesan ve 1473 pediyatrik hasta ile influenzanın profilaksisi için oseltamivir veya plasebo alan/tedavi görmeyen 3990 yetişkin veya adolesan ve 253 pediyatrik hastanın verilerine dayanmaktadır. Ek olarak, immün yetmezliği olan 199 yetişkin hasta influenza tedavisi için oseltamivir alırken, immün yetmezliği olan 475 hasta (10'u oseltamivir, 8'i plasebo kullanan 18 pediyatrik hasta dahil) influenza proflaksisi için oseltamivir veya plasebo almıştır.

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

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

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi
Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000) Advers etkiler klinik çalışmalardan havuzlanmış analizlere göre tablolarda uygun kategorilere eklenmiştir.

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

İnfluenza profilaksisi için tavsiye edilen dozda (6 haftaya kadar günde bir kez 75 mg) oseltamivir kullanan kişilerde raporlanan güvenlilik profili, daha uzun dozlama süresine

rağmen influenza tedavisi çalışmalarında görülen profile kalitatif olarak benzerdir.

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

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

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

Çocuklarda influenza tedavisi ve profilaksisi:

İnfluenza tedavisi için oseltamivir ile yapılan klinik çalışmalara toplamda 1473 çocuk (1-12 yaş aralığında başkaca sağlıklı çocuklar ve 6-12 yaş aralığında astımlı çocuklar) katılmıştır. Bu çocukların 851'i oseltamivir süspansiyon tedavisi almıştır. Ev halkı gruplarında maruziyet sonrası profilaksi çalışmasında (n=99), başka bir 6 haftalık pediyatrik profilaksi çalışmasında (n=49) ve immün yetmezliği olanlarda 12 haftalık pediyatrik mevsimsel proflaksi çalışmasında (n=10), toplamda 158 çocuk tavsiye edilen doza uygun olarak günde bir kez oseltamivir almıştır. Tablo 2'de pediyatrik klinik çalışmalarda en sık raporlanan advers etkiler gösterilmiştir.

Tablo 2: Çocuklarda influenza tedavisi ve profilaksisi için oseltamivirin incelendiği çalışmalarda en sık görülen (yaş/ağırlığa bağlı dozlama, günde 1 kez 30-75 mg) advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	**Yaşanma Sıklığına Göre Advers Etkiler**		
	Çok yaygın	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Otitis medya	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı	
Göz hastalıkları		Konjunktivit (göz kızarması, çapaklanması ve gözde ağrı da dahil)	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Kulak ağrısı	Timpanik membran bozukluğu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük, nazal konjesyon	Rinore	
Gastrointestinal hastalıkları	Kusma	Abdominal ağrı (üst abdominal ağrı dahil), dispepsi, bulantı	
Deri ve subkütan doku hastalıkları			Dermatit (alerjik ve atopik dermatit dahil)

Aşağıda seçilen ciddi advers etkiler ile ilgili açıklamalar sunulmaktadır.

Psikiyatrik hastalıklar/Sinir sistemi hastalıkları
İnfluenza, halüsinasyon, deliryum ve anormal davranış gibi olayları içeren, bazı vakalarda ölümcül sonuçları olabilen, çeşitli nörolojik ve davranışsal semptomlarla ilişkili olabilir. Bu olaylar, ensefalit veya ensefalopati durumunda meydana gelebilir, ancak şiddetli hastalık görülmeksizin olabilir.

Pazarlama sonrası oseltamivir tedavisi sırasında, birkaç vakada kaza ile yaralanma veya ölümle sonuçlanan, konvülsiyonlar ve deliryum (değişen bilinç düzeyi, konfüzyon, anormal davranışlar, delüzyonlar, halüsinasyonlar, ajitasyon, anksiyete, kabuslar gibi belirtileri içeren) raporlanmıştır. Bu olaylar özellikle pediyatrik ve adolesan hastalarda ve sıklıkla birdenbire başlayıp süratle düzelen olaylar olarak rapor edilmiştir. Oseltamivirin bu tip olaylara katkısı bilinmemektedir. Bu çeşit nöropsikiyatrik olaylar oseltamivir kullanmayan influenza hastalarında da raporlanmıştır.

Hepatobilier hastalıklar
İnfluenza benzeri hastalığı olan hastalarda, hepatit ve karaciğer enzimlerinde artışı içeren hepatobilier hastalıklar. Bu vakalar fatal fulminant hepatit/hepatik yetmezliği içerir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Geriyatrik popülasyon ve kronik kalp ve/veya solunum yetersizliği olan hastalar: İnfluenza tedavi çalışmalarına dahil edilen popülasyon, diğer sağlıklı yetişkinler/adolesanlar ve "risk altında" olan hastalardan (influenza ile ilişkili komplikasyonlar geliştirme riski yüksek olan hastalar, örneğin yaşlı insanlar ve kronik kalp veya solunum yetersizliği olanlar) oluşur. Genelde, "risk altında" olan hastalarda güvenlik profili, diğer sağlıklı yetişkin veya adolesanlardakine benzer niteliktedir.

Pediyatrik popülasyon (bir yaşından küçük çocuklar):
Bir yaşından küçük influenza enfeksiyonu olan 135 çocuğun oseltamivir tedavisine dair farmakokinetik, farmakodinamik ve güvenlilik profilinin incelendiği iki çalışmada; kusma, diyare ve pişik en sık raporlanan advers olaylar olmak üzere güvenlilik profili yaş gruplarında benzer bulunmuştur. Konsepsiyon sonrası hesaplanan yaşı 36 haftadan daha küçük bebekler için yeterli veri mevcut değildir.

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

İmmün yetmezliği olan hastalar:
İnfluenza tedavisi için çift kör bir çalışmada immün yetmezliği olan toplamda 199 yetişkin hasta (güvenlilik açısından değerlendirilebilir) 10 gün boyunca oseltamivir kullanımına randomize edilmiştir: 98 hasta standart doz almış (günde iki kez 75 mg) ve 101 hasta çift doz almıştır (günde iki kez 150 mg). Oseltamivir'in bu çalışmada gözlenen güvenlilik profili, Oseltamivir'in immün yetmezliği olmayan hastalarda (başkaca sağlıklı hastalar veya "risk altındaki" hastalar [örneğin, respiratuar ve/veya kardiyak komorbiditeleri olanlar]) influenza tedavisi için uygulandığı önceki klinik çalışmalarda gözlenenle tutarlıdır. Advers olay

bildiren hasta yüzdesi çift doz grubuna kıyasla standart doz grubunda daha düşüktür (sırasıyla %59,4'e karşı %49) (bkz. Bölüm 5.1).

1-12 yaş ve üstü 18 çocuk hastayı da içeren, immün yetmezliği olan 475 hasta ile yapılan 12 haftalık profilaksi çalışmasında 238 hastada görülen güvenlilik profili, daha önce oseltamivir profilaksisi için yapılan klinik çalışmalarında gözlenenler ile tutarlıdır.

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

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

Doz aşımı sonrası raporlanan advers durum, oseltamivirin önerilen terapötik dozlarında görülen ve Bölüm 4.8'de tanımlanan istenmeyen etkilerle benzerdir.

Bilinen spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

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

Oseltamivir karboksilat, influenza A ve B virüslerinin nöraminidaz enzimlerini *in vitro* olarak inhibe eder. Oseltamivir fosfat, influenza virüsü enfeksiyonunu ve replikasyonunu *in vitro* olarak inhibe eder. Oral olarak verilen oseltamivir, antiviral etkisindeki influenza

enfeksiyonu hayvan modellerinde, influenza A ve B virüs replikasyonunu ve patojenliğini *in vivo* olarak inhibe etmektedir ve bu etki günde iki kere 75 mg ile insanlarda elde edilene benzerdir.

Oseltamivirin antiviral etkililiği, sağlıklı gönüllülerdeki deneysel yükleme çalışmaları ile influenza A ve B için desteklenmiştir.

Oseltamivir için nöroaminidaz enzim IC50 değerleri klinik olarak izole edilen influenza A için 0,1 nM ila 1,3 nM arasında ve influenza B içinse 2,6 nM'dir. İnfluenza B için yüksek IC50 değerleri (ortalama 8,5 nM) yayınlanmış çalışmalarda gözlenmiştir.

Klinik çalışmalar:
<u>İnfluenza enfeksiyonunun tedavisi</u>
Endikasyon, predominant influenza A enfeksiyonu olmak üzere doğal olarak ortaya çıkan influenza klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

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

<u>Yetişkinler ile 13 yaşındaki ve 13 yaşın üzerindeki adolesanlar</u>:
Hastalar, 36 saat içinde belirtilerinin başladığını bildirenler arasından, ateşleri ≥ 37,8° C olan ve en az bir solunumsal semptom (öksürük, nazal semptomlar veya boğaz ağrısı) ve en az bir sistemik semptom (miyalji, titreme/terleme, bitkinlik, yorgunluk veya baş ağrısı) eşlik edenlerden seçilmiştir. Tedavi çalışmalarına katılan tüm influenza pozitif yetişkin ve adolesanların (N = 2413) toplu analizinde, beş gün boyunca günde iki kez uygulanan 75 mg oseltamivir, influenza hastalığının ortalama süresini 1 gün azaltarak 4,2 güne (%95 GA (güven aralığı) 4 – 4,4 gün; $p \leq 0,0001$) düşürmüştür; plasebo grubunda bu rakam 5,2 gündür (%95 GA 4,9 – 5,5 gün).

Antibiyotiklerle tedavi edilen alt solunum yolu komplikasyonları (bilhassa bronşit) gelişen deneklerin oranı, plasebo grubunda %12,7 (135/1063) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %8,6'ya (116/1350) düşmüştür ($p = 0,0012$).

<u>Yüksek risk popülasyonlarında influenzanın tedavisi</u>:
Beş gün boyunca günde iki kez 75 mg oseltamivir alan yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) ve kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olan vakalarda influenza hastalığının ortanca süresi anlamlı ölçüde düşmemiştir. Ateşin toplam süresi oseltamivir grubunda bir gün azalmıştır. İnfluenza-pozitif yaşlılarda, alt solunum yolu komplikasyonlarının (bilhassa bronşit) insidansı antibiyotiklerle tedavi edilen plasebo grubunda %19 (52/268) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %12'ye (29/250) düşmüştür ($p = 0,0156$).

Kronik kardiyak ve/veya solunum hastalığı olan influenza-pozitif hastalarda, antibiyotiklerle tedavi edilen alt solunum yolu komplikasyonlarının (bilhassa bronşit)

kombine insidansı, plasebo grubunda %17 (22/133) iken oseltamivir ile tedavi edilen popülasyonda %14 (16/118) olmuştur (p = 0,5976).

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

Çocuklarda influenzanın tedavisi:
Ateşi (≥37,8 °C) ve öksürüğü veya nezlesi olan 1 ila 12 yaşlarındaki (ortalama yaş 5,3) başkaca sağlıklı çocuklarda (%65 influenza-pozitif) yapılan bir çalışmada influenza-pozitif hastaların %67'si influenza A ve %33'ü influenza B ile enfekte olmuştur. Oseltamivir tedavisi belirtilerin başlamasından sonraki 48 saat içinde başlamış ve hastalıktan iyileşme süresini (normal sağlığa ve aktiviteye geri dönüş, ateş, öksürük ve nezlenin hafiflemesi) anlamlı ölçüde, plaseboya nazaran yaklaşık 1,5 gün düşmüştür (%95 GA 0,6 – 2,2 gün; p <0,0001). Oseltamivir, akut orta kulak iltihabı insidansını, plasebo grubunda görülen %26,5'ten (53/200), oseltamivir ile tedavi edilen çocuklarda %16'ya (29/183) düşürmüştür (p = 0,013).

İkinci çalışma, %53,6'sı influenza-pozitif olan, 6 ila 12 yaşlarındaki 334 astımlı çocukta tamamlanmıştır. Oseltamivir ile tedavi edilen grupta ortanca hastalık süresi anlamlı ölçüde düşmemiştir. 6. günden itibaren (tedavinin son günü), ZEV_1 (1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü), plasebo grubunda %4,7 iken, oseltamivir ile tedavi edilen grupta %10,8'e yükselmiştir (p = 0,0148).

1 yaşından küçük bebekler için endikasyon daha büyük çocuklardaki etkililik verilerinin ekstrapolasyonuna, tavsiye edilen pozoloji de farmakokinetik modelleme verilerine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

İnfluenza B enfeksiyonunun tedavisi:
Toplam olarak, çalışmalardaki oranların %1 ila 33 arasında değişmesiyle birlikte, influenza-pozitif popülasyonun %15'i influenza B ile enfektedir. İnfluenza B ile enfekte olan vakalarda ortanca hastalık süresi tedavi grupları arasında anlamlı ölçüde değişiklik göstermemiştir. Analiz için tüm çalışmalardan alınan influenza B ile enfekte olmuş 504 vakanın verileri toplanmıştır. Plaseboya göre oseltamivir tüm semptomların hafifleme süresini 0,7 gün (%95 GA 0,1 – 1,6 gün; p = 0,022), öksürük, ateş (≥ 37,8 °C) ve nezlenin süresini ise bir gün azaltmıştır (%95 GA 0,4 – 1,7 gün; p <0,001).

İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde influenza tedavisi:
Oseltamivirin immün yetmezliği olan, influenzadan etkilenmiş yetişkin hastalarda güvenliliğini değerlendirmek ve dirençli influenza virüsü gelişimi üzerindeki etkilerini karakterize etmek üzere (birincil analiz) bir randomize, çift kör çalışma oseltamivirin etkililiği (ikincil analiz, güçlendirilmemiş) için değerlendirilebilir 151 hastayı içermiştir. Çalışma solid organ nakli [SOT] hastalarını, hematopoetik kök hücre nakli [HSCT] hastalarını, CD4+ hücre sayımı <500 hücre/mm3 olan HIV pozitif hastaları, sistemik immunosupresif tedavi gören hastaları ve hematolojik malignite görülenleri içermiştir. Bu hastalar semptomlar başladıktan sonra 96 saat içinde 10 gün süresince standart dozda (73

hasta) ya da çift dozda (78 hasta) oseltamivir ile tedavi edilmeye randomize edilmiştir. Semptomların düzelmesine kadar geçen medyan süre (TTRS) standart doz grubu (103 saat [%90 GA 75,4-110]) ve çift doz grubu (104 saat [%90 GA 65,8-131]) arasında benzerdir. İkincil enfeksiyonların görüldüğü hastaların oranı standart doz grubu ve çift doz grubunda benzerdir (%5,1'e karşı %8,2).

İnfluenzanın önlenmesi:
Doğal olarak ortaya çıkan influenza hastalığının önlenmesinde oseltamivirin etkililiği evlerdeki maruziyet sonrası profilaksi çalışmasında ve iki mevsimsel profilaksi çalışmasında gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar için primer etkililik parametresi laboratuvar tarafından doğrulanmış influenzanın insidansıdır. İnfluenza epidemisinin virülansı öngörülemez ve bölgeye ve mevsime göre değişir. Bu sebeple, bir influenza hastalığı vakasının profilaksisi için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı da değişir.

Maruziyet sonrası profilaksi:
Bir indeks influenza vakası ile temasta olan (%12,6'sı influenzaya karşı aşılanmış) kişilerde yapılan bir çalışmada, indeks influenza vakasında semptomların başlamasından sonraki 2 gün içinde, günde bir kez 75 mg oseltamivir uygulamasına başlanmış ve 7 gün devam edilmiştir. 377 indeks vakanın 163'ünde influenza doğrulanmıştır. Oseltamivir, doğrulanmış influenza vakaları ile temasta olan kişilerde görülen klinik influenza insidansını anlamlı ölçüde düşürmüştür; plasebo grubunda 24/200 (%12) iken oseltamivir grubunda 2/205 (%1) olmuştur (%92 düşüş [%95 GA 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). Gerçek influenza vakaları ile temasta olan kişilerde tedavi edilmesi gereken kişi sayısı 10 (%95 GA 9 – 12) ve indeks vakasındaki enfeksiyon durumundan bağımsız olarak tüm popülasyonda (ITT) 16 (%95 GA 15 – 19) olmuştur.

Doğal olarak ortaya çıkan influenza profilaksisinde oseltamivirin etkililiği, yetişkin, adolesan ve 1-12 yaş çocukların dahil edildiği evlerdeki maruziyet sonrası profilaksi çalışmasında hem indeks vaka hem de aile temas kişileri olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada primer etkililik parametresi, evlerdeki laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansıdır. Oseltamivir profilaksisi 10 gün sürmüştür. Toplam popülasyonda, laboratuvar tarafından doğrulanmış evdeki klinik influenza insidansı düşmüştür; profilaksi tedavisi almayanlarda %20 (27/136) iken profilaksi tedavisi alanlarda %7 (10/135) olmuştur (%62,7 düşüş [%95 GA 26,0 – 81,2; $p = 0,0042$]). Evlerdeki influenza ile enfekte indeks vakalarda, influenza insidansı profilaksi tedavisi almayanlarda %26 (23/89) iken profilaksi tedavisi alanlarda %11'e (9/84) düşmüştür (%58,5 düşüş [%95 GA 15,6 – 79,6; $p = 0,0114$]). 1 ila 12 yaşlarındaki çocukların alt grup analizine göre, çocuklarda laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza insidansı anlamlı ölçüde düşmüştür; profilaksi tedavisi almayanlarda %19 (21/111) iken profilaksi tedavisi alanlarda %7 (7/104) olmuştur (%64,4 düşüş [%95 GA 15,8 – 85,0; $p = 0,0188$]). Başlangıçta virüs yaymayan çocuklarda laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı düşmüştür; profilaksi tedavisi almayanlarda %21 (15/70) iken profilaksi tedavisi alanlarda %4 (2/47) olmuştur (%80,1 düşüş [%95 GA 22,0 – 94,9; $p = 0,0206$]). Total pediatrik popülasyon için tedavi edilmesi gereken kişi sayısı (NNT) tüm popülasyonda (ITT) ve enfekte indeks vakaların temas ettiği pediyatrik kişilerde (ITTII) sırasıyla 9 (%95 GA 7 – 24) ve 8'dir (%95 GA 6, üst limit belli değil).

Toplulukta influenza epidemisi sırasında profilaksi:
İnfluenza salgını esnasında, aşı olmamış ve sağlıklı yetişkinlerde yapılan iki çalışmanın toplu analizinde, 6 hafta boyunca günde bir kez verilen 75 mg oseltamivir klinik influenza

hastalığı insidansını anlamlı ölçüde azaltmıştır; plasebo grupta 25/519 (%4,8) iken oseltamivir grubunda 6/520 (%1,2) olmuştur (%76 düşüş [%95 GA 1,6 – 5,7; p = 0,0006]). Bu çalışmadaki tedavi gereken kişi sayısı 28 (%95 GA 24 – 50) olmuştur. Huzurevinde bakılan yaşlılarla yapılan bir çalışmada katılımcıların %80'i çalışma döneminde aşılanmıştır ve 6 hafta boyunca günde bir kere oseltamivir 75 mg verilmiştir; klinik influenza hastalığı insidansı anlamlı ölçüde azalmıştır. Plasebo grubunda 12/272 (%4,4) iken oseltamivir grubunda 1/276 (%0,4) olmuştur (%92 düşüş [%95 GA 1,5 – 6,6; p = 0,0015]). Bu çalışmadaki tedavi gereken hasta sayısı 25'tir (%95 GA 23 – 62).

<u>İmmün yetmezliği olan hastalarda influenzanın profilaksisi:</u>
1-12 yaşlarındaki 18 çocuk dahil olmak üzere, immün yetmezliği olan 475 vakada (388 solid organ transplantasyonlu vaka [195 plasebo; 193 oseltamivir], 87 hemapoietik kök hücre transplantasyonlu vaka [43 plasebo; 44 oseltamivir], immün sistem baskılayıcı diğer durumları olan hiçbir vaka bulunmamaktadır) influenzanın mevsimsel profilaksisi için çift-kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmanın primer sonlanım noktası, viral kültür ve/veya HAI (hemaglütinasyon inhibisyon) antikorlarında dört kat yükselme ile laboratuvar tarafından doğrulanmış klinik influenza vaka insidansıdır. Laboratuvar ile doğrulanmış klinik influenza insidansı, plasebo grubunda %2,9 (7/238) ve oseltamivir grubunda %2,1 (5/237)'dir (%95 GA -%2,3 – %4,1; p = 0,772).

Komplikasyon riskinin düşüşünü değerlendirmek için spesifik çalışmalar yapılmamıştır.

Oseltamivir direnci
Klinik çalışmalar: Roche tarafından yapılan klinik çalışmalarda, influenza virüsünün oseltamivire karşı duyarlılığında azalma riski veya direnç geliştirme riski incelenmiştir. Tedavi sırasında oseltamivire dirençli virüs geliştiren hastalar genellikle yetişkinlere göre çocuklarda daha sıklıkla görülmektedir; yetişkinlerde %1'den az ve 1 yaş altındaki bebeklerde %18 aralığındadır. Oseltamivire duyarlı virüs taşıyan hastalara karşılık oseltamivire dirençli virüs taşıyan pediyatrik hastalarda virüs daha uzun süre tespit edilmiştir. Buna karşın, oseltamivir tedavisi ile ortaya çıkan yan etkiler tedavi cevabını etkilememiştir ve influenza semptomlarında uzamaya neden olmamıştır.

Oseltamivir ile tedavi edilen ve başka bir hastalığı olmayan yetişkin hastalarda yürütülen çalışmalardan elde edilen verilere kıyasla 10 gün süresince standart doz veya çift doz oseltamivir ile tedavi edilen immün yetmezliği olan yetişkin hastalarda genel olarak daha yüksek bir oseltamivir direnci insidansı gözlenmiştir [standart doz grubunda (10/67) ve çift doz grubunda %2,8 ((2/71)]. Direnç gelişen hastaların çoğunluğu nakil hastalarıdır (standart doz grubunda 8/10 hasta ve çift doz grubunda 2/2 hasta). Oseltamivire dirençli virüs görülen hastaların çoğu influenza tip A ile enfekte olup, uzun süreli viral bulaşma geçirmiştir.

Klinik Çalışmalarda Oseltamivir Direnç İnsidansı

Hasta popülasyonu	Dirençli mutasyonları olan hastalar (%)	
	Fenotipleme*	Geno- ve Fenotipleme *
Yetişkin ve adolesanlar	21/2377 (%0,88)	27/2391 (%1,12)
Çocuklar (1-12 yaş)	66/1698 (%3,89)	72/1698 (%4,24)
Bebekler (<1 yaş)	13/71 (%18,31)	13/71 (%18,31)

* Tam genotipleme tüm çalışmalarda gerçekleştirilmemiştir.

İnfluenza Profilaksisi
Hastalığa maruziyet sonrası (7 gün), ev halkı gruplarında maruziyet sonrası (10 gün) ve mevsimsel olarak (42 gün) influenza profilaksisi açısından immün yetmezliği olmayan hastalarda bugüne dek yapılan klinik çalışmalarda oseltamivir kullanımı ile ilişkili ilaç direncine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. İmmün yetmezliği olan hastalarda 12 haftalık profilaksi çalışmasında direnç gözlemlenmemiştir.

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

Oseltamivir ile tedavi edilen hastalardan izole edilen oseltamivire dirençli virüsler ve influenza virüsünün oseltamivire dirençli laboratuar suşları, N1 ve N2 nöraminidazlarda mutasyonlar içermektedir. Direnç mutasyonları viral alt tipine özgü olmaya eğilimindedir. 2007 yılından itibaren, mevsimsel H1N1 suşlarında dirençle bağlantılı H275Y mutasyonu yaygın hale gelmiştir. Oseltamivire duyarlılığın azalma oranı ve bu virüslerin prevalansı mevsimsel ve coğrafik olarak değişmektedir. 2008 yılında, H275Y, Avrupa'da mevcut H1N1 influenza izolatlarının %99'undan fazlasında bulunmuştur.

2009 yılı H1N1 influenzası ("domuz gribi"), terapötik ve profilaktik rejimlerde nadiren raporlanan direnç vakaları haricinde, oseltamivire karşı neredeyse eşit dağılmış bir şekilde duyarlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

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

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

Biyotransformasyon:
Oseltamivir, çoğunlukla karaciğerde yerleşmiş olan esterazlarla, büyük ölçüde oseltamivir karboksilata dönüşmektedir. *İn vitro* çalışmalar oseltamivirin ve aktif metabolitinin, ana

sitokrom P450 izoformlarının substratı veya inhibitörü olmadığını göstermiştir. *İn vivo* olarak her iki bileşiğin faz 2 konjugatı bulunmamaktadır.

Eliminasyon:
Emilen oseltamivir başlıca olarak (>%90) oseltamivir karboksilata dönüşerek atılır. Aktif metabolit daha ileri metabolizmaya uğramadan idrarla atılır. Oseltamivir karboksilatın pik plazma konsantrasyonları pek çok vakada 6 ila 10 saatlik yarılanma ömrü ile azalmaktadır. Aktif metabolit renal yolla tamamen atılır. Renal klerens (18,8 L/saat), glomerüler filtrasyon hızını (7,5 L/saat) aşmaktadır ve bu da glomerüler filtrasyonunun yanı sıra tübüler sekresyonun da olduğunu göstermektedir. İşaretli oral dozun %20'den azı feçesle atılmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Aktif metabolitin plazma konsantrasyonları dozla doğru orantılıdır ve ilaç yiyeceklerle birlikte alındığında değişmez (bkz. Bölüm 4.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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

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

Yenidoğanlar ve 1 yaşından küçük bebekler
Oseltamivirin farmakokinetiği, farmakodinamiği ve güvenliliği 1 yaşından küçük bebeklerde (n=135) yapılan 2 kontrolsüz açık uçlu çalışmada değerlendirilmiştir. Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş aktif metabolit klerens oranı 1 yaşın altında azalmaktadır. En küçük yenidoğanlarda metabolitlere maruziyet daha çok farklılık göstermiştir. Mevcut veriler 0-12 aylık yenidoğanlarda 3 mg/kg dozun sağladığı maruziyetin, çocuklar ve yetişkinlerde görülen klinik olarak etkili maruziyete benzer olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.1 ve 4.2). Bildirilen advers olaylar, daha büyük çocuklardan elde edilen güvenlik profili ile tutarlıdır.

1 yaşından küçük bebeklerde maruziyet sonrası influenza profilaksisine ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır. 12 yaş altı çocuklarda influenza epidemisi sırasında profilaksi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

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

İmmün Yetmezliği Olan Hastalar
Popülasyon farmakokinetiği analizi, immün yetmezliği olan yetişkin hastaların oseltamivir ile tedavisinin (Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama yöntemi altında tarif edildiği şekilde), benzer kreatinin klerensine sahip immün yetmezliği olmayan hastalarla kıyaslandığında aktif metabolite artmış maruziyetle (%50'ye varan) sonuçlandığını göstermektedir. Aktif metabolitin geniş güvenlilik sınırından dolayı, yetişkinlerde immün yetmezlik nedeniyle doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, böbrek bozukluğu eşliğinde immün yetmezlik görülen yetişkin hastalar için dozlar Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama yöntemi altında özetlendiği şekilde ayarlanmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Preklinik veriler, gerçekleştirilen yaygın olarak kullanılan güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan-doz toksisite ve genotoksisite çalışmaları temel alındığında insanlar için herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır. Konvansiyonel kemirici karsinojenite çalışmalarının bulgularına göre, kullanılan kemirici türleri için belirgin olan bazı tümörlerin insidansında doza bağlı bir artış eğilimi vardır. Bu bulgular, maruziyet sınırları insanda kullanımda beklenen maruziyetle bağlantılı olarak dikkate alındığında, benimsenen terapötik endikasyonlarda oseltamivirin yarar-riskini değiştirmemektedir.

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

Emziren sıçanlarda oseltamivir ve aktif metabolit süte geçmiştir. Oseltamivirin veya aktif metabolitinin insan sütüne geçip geçmediği konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Hayvanlara ait verilerin ekstrapolasyonu, ilgili bileşikler için sırasıyla 0,01 mg/gün ve 0,3 mg/günlük tahminler ortaya koymaktadır.

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

Oseltamivir fosfat tuzunun çok yüksek oral tek dozları, test edilen en yüksek dozuna kadar (1310 mg/kg), yetişkin sıçanlarda hiçbir advers reaksiyona sahip değilken, bu dozlar 7 günlük jüvenil sıçan yavrularında, ölüm dahil toksisite ile sonuçlanmıştır. Bu reaksiyonlar 657 mg/kg ve daha yüksek dozlarda görülmüştür.

Kronik tedaviyi takiben dahil olmak üzere, 500 mg/kg dozda (7. ve 21. günler arasında doğum sonrası uygulanan 500 mg/kg/gün), herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta
Talk
Polivinil Prolidon K-30
Kroskarmellos sodyum
Sodyum stearil fumarat
No_4 Beyaz Kapsül

No_4 Beyaz Kapsül içeriği:

a/a kapak kompozisyonu %:
Titanyum dioksit: % 2.0
Jelatin: % 98 (sığır kaynaklı jelatin)

a/a gövde kompozisyonu %:
Titanyum dioksit: % 2.0
Jelatin: % 98 (sığır kaynaklı jelatin)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü
24 ay.

Eczanede hazırlanan preparatın raf ömrü:
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklandığında 10 gün
2°C -8°C aralığında saklandığında 17 gün

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Eczanede hazırlanan preparatın saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
10 kapsül, PVDC / Al blister

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık maddeler, 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanım anında hazırlanan formülasyon
Kapsül yutamayan yetişkinler, adolesanlar veya çocuklar bir eczacının CYOVEL kapsüllerden hazırladığı CYOVEL süspansiyonunu (6mg/mL) kullanabilirler.
Evde hazırlanan preparat yerine eczanede hazırlanan preparat tercih edilmelidir. Evde hazırlamaya ilişkin ayrıntılı bilgiler "CYOVEL çözeltisinin evde hazırlanması" başlığı altında yer almaktadır.
Eczanede hazırlanan süspansiyonun hastaya verilmesi ve evde hazırlanması için uygun hacim ve dereceli şırınga kullanılmalıdır. Her iki durumda tercihen şırınganın üzerinde hacmi gösteren işaret olmalıdır.

Eczanede hazırlama
Eczanede kapsüllerden hazırlanan 6mg/ml süspansiyon

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

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

Eczacı, CYOVEL 30 mg, 45 mg veya 75 mg kapsül ile, koruyucu olarak %0,05 ağırlık/hacim oranında sodyum benzoat içeren su kullanarak 6 mg/ mL'lik preparatı hazırlayabilir.

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

Hastanın Ağırlığına Göre Eczacının Hazırlayacağı Süspansiyon (6mg/mL) Hacmi

Vücut Ağırlığı (kg)	Ölçüm Kayıpları Dikkate Alınmadan Hasta Ağırlığına Göre Hazırlanacak Toplam Hacim (mL)	Ölçüm Kayıpları Dikkate Alınarak, Hasta Ağırlığına Göre Hazırlanacak Toplam Hacim (mL)
10 ila 15 kg	50 mL	60 mL veya 75 mL*
> 15 ila 23 kg	75 mL	90 mL veya 100 mL*
> 23 ila 40 kg	100 mL	125 mL
> 40 kg	125 mL	137,5 mL (veya 150 mL)*

* Kullanılan kapsül dozuna bağlıdır.

İkinci olarak, eczanede hazırlanacak olan 6 mg/mL süspansiyonun yukarıdaki tabloya göre hesaplanan toplam hacmini oluşturmak için gerekli kapsül sayısı ve taşıyıcı çözelti (koruyucu olarak %0,05 a/h oranında sodyum benzoat içeren su) miktarı eczacı tarafından belirlenmelidir.

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

Hazırlanacak Süspansiyonun Toplam Hacmi	Gerekli CYOVEL kapsül sayısı (mg oseltamivir)			Gerekli Taşıyıcı Çözelti Hacmi
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 mL	Alternatif kapsül dozu kullanınız*	8 kapsül (360 mg)	12 kapsül (360 mg)	59,5 mL
75 mL	6 kapsül (450 mg)	10 kapsül (450 mg)	15 kapsül (450 mg)	74 mL
90 mL	Alternatif kapsül dozu kullanınız*	12 kapsül (540 mg)	18 kapsül (540 mg)	89 mL
100 mL	8 kapsül (600 mg)	Alternatif kapsül dozu kullanınız*	20 kapsül (600 mg)	98,5 mL
125 mL	10 kapsül (750 mg)	Alternatif kapsül dozu kullanınız*	25 kapsül (750 mg)	123,5 mL
137,5 mL	11 kapsül (825 mg)	Alternatif kapsül dozu kullanınız*	Alternatif kapsül dozu kullanınız*	136 mL

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

Üçüncü olarak, CYOVEL kapsüller kullanılarak süspansiyon (15 mg/mL) hazırlamak için aşağıdaki prosedür izlenmelidir:
1. Belirlenen taşıyıcı çözelti (koruyucu olarak %0,05 oranında sodyum benzoat içeren su) miktarı behere eklenir.
2. Belirlenen miktarda CYOVEL kapsülleri açılır ve kapsüllerin içeriği beherdeki koruyucu içeren su çözeltisine dökülür.

3. Uygun karıştırma aparatıyla 2 dakika boyunca karıştırılır. (Not: Etkin madde olan oseltamivir fosfat, suda tamamen çözünür. Süspansiyon, CYOVEL kapsüllerin içerisindeki çözünmeyen bazı yardımcı maddeler nedeniyle oluşur.) Süspansiyon amber renkli cam ya da polietilenterefitalat (PET) şişeye aktarılır. Aktarım sırasında dışarı dökülmesini engellemek için huni kullanılabilir.
4. Şişe çocuk kilidi bulunan bir kapakla kapatılır.
5. Şişenin üzerine, "Kullanmadan Önce Yavaşça Çalkalayınız" ibaresi yer alan bir etiket yapıştırılmalıdır. (Not: Hava tutumunu önlemek için kullanmadan önce hazırlanan süspansiyon çalkalanmalıdır)
6. Ebeveyn veya refakatçi, ilacın tamamı hastaya verildikten sonra geriye kalan çözeltinin atılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Bu uyarı eczane tarafından şişenin üzerine yapıştırılacak etikette açıklanmalıdır.
7. Aşağıda anlatılan saklama koşullarına göre, belirlenen son kullanma tarihi eczane tarafından şişenin üzerine yapıştırılacak etikette açıklanmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Eczane tarafından şişenin üzerine, hastanın adını, ilacın adını ve diğer gerekli bilgileri içeren bir etiket yapıştırılmalıdır. Uygun dozlama talimatları için aşağıdaki tabloya bakınız.

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

Vücut Ağırlığı (kg)	**Doz (mg)**	**Doza Göre Hacim 6 mg/mL**	**Tedavi Dozu (5 günlük)**	**Profilaksi Dozu (10 günlük)**
10 kg ila 15 kg	30 mg	5 mL	Günde iki kez 5 mL	Günde bir kez 5 mL
> 15 ila 23 kg	45 mg	7,5 mL	Günde iki kez 7,5 mL	Günde bir kez 7,5 mL
> 23 ila 40 kg	60 mg	10 mL	Günde iki kez 10 mL	Günde bir kez 10 mL
> 40 kg	75 mg	12,5 mL	Günde iki kez 12,5 mL	Günde bir kez 12,5 mL

Eczanede hazırlanan süspansiyon, küçük miktarların ölçülmesi için dereceli bir oral şırınga yardımıyla hastaya verilir. Mümkünse, her bir hasta için uygun doza karşılık gelen dereceler işaretlenmelidir.
Uygun dozdaki süspansiyon, ilacın acı tadını maskelemek için refakatçi tarafından, eşit miktarda şekerli su, şerbet gibi tatlı bir gıdayla karıştırılarak verilmelidir.

- *1 Yaşından Küçük Bebekler*

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

Eczacı, CYOVEL 30 mg, 45 mg veya 75 mg kapsül ile, koruyucu olarak 0,05 ağırlık/hacim oranında sodyum benzoat içeren su kullanarak süspansiyonu (6 mg/mL) hazırlayabilir.

Öncelikle, her bir hasta için hazırlanacak ve hastaya verilecek toplam hacim hesaplanır. Gerekli toplam hacim, hastanın ağırlığına göre aşağıdaki tabloda verilen tavsiyelere uyarak hesaplanmalıdır. 10 doza kadar doğru hacmin çekilebilmesi için (5 gün süreli tedavi için

günlük çekilen 2 doz) ölçüm kaybını da gösteren kolon dikkate alınmalıdır.

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

Vücut Ağırlığı (kg)	Ölçüm Kayıpları Dikkate Alınmadığında Hasta Ağırlığına Göre Hazırlanacak Toplam Hacim (mL)	Ölçüm Kayıpları Dikkate Alındığında Hasta Ağırlığına Göre Hazırlanacak Toplam Hacim (mL)
≤ 7 kg	40 mL'ye kadar	50 mL
> 7 ve < 10 kg	50 mL	60 mL veya 75 mL*

*Kullanılan kapsül dozuna bağlıdır.

İkinci olarak, eczanede hazırlanacak olan 6 mg/mL süspansiyonun yukarıdaki tabloya göre hesaplanan toplam hacmini oluşturmak için gerekli kapsül sayısı ve taşıyıcı çözelti (koruyucu olarak %0,05 a/h oranında sodyum benzoat içeren su) miktarı eczacı tarafından belirlenmelidir.

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

Hazırlanacak Süspansiyonun Toplam Hacmi	Gerekli CYOVEL kapsül sayısı (mg oseltamivir)			Gerekli Taşıyıcı Çözelti Hacmi
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 mL	4 kapsül (300 mg)	Alternatif kapsül formunu kullanınız*	10 kapsül (300 mg)	49,5 mL
45 mL	Alternatif kapsül formunu kullanınız*	8 kapsül (360 mg)	12 kapsül (360 mg)	59,5 mL
75 mL	6 kapsül (450 mg)	10 kapsül (450 mg)	15 kapsül (450 mg)	74 mL

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

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

1. Belirlenen taşıyıcı çözelti (koruyucu olarak %0,05 oranında sodyum benzoat içeren su) miktarı behere eklenir.
2. Belirlenen miktarda CYOVEL kapsülleri açılır ve kapsüllerin içeriği beherdeki koruyucu içeren su çözeltisine dökülür.
3. Uygun karıştırma aparatıyla 2 dakika boyunca karıştırılır. (Not: Etkin madde olan oseltamivir fosfat, suda tamamen çözünür. Süspansiyon, CYOVEL kapsüllerin içerisindeki çözünmeyen bazı yardımcı maddeler nedeniyle oluşur.) Süspansiyon amber renkli cam ya da polietilenterefitalat (PET) şişeye aktarılmalıdır. Aktarım sırasında dışarı dökülmesini engellemek için huni kullanılabilir.
4. Şişe çocuk kilidi bulunan bir kapakla kapatılır.

5. Şişenin üzerine, “Kullanmadan Önce Yavaşça Çalkalayınız” ibaresi yer alan bir etiket yapıştırılır. (Not: Hava tutumunu önlemek için kullanmadan önce hazırlanan süspansiyon çalkalanmalıdır)
6. Ebeveyn veya refakatçi kişi, ilacın tamamı hastaya verildikten sonra geriye kalan çözeltinin atılması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Bu uyarı eczane tarafından şişenin üzerine yapıştırılacak etikette açıklanmalıdır.
7. Aşağıda anlatılan saklama koşullarına göre, belirlenen son kullanma tarihi eczane tarafından şişenin üzerine yapıştırılacak etikette açıklanmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Eczane tarafından şişenin üzerine, hastanın adını, ilacın adını ve diğer gerekli bilgileri içeren bir etiket yapıştırılmalıdır. Uygun dozlama talimatları için aşağıdaki tabloya bakınız.

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

Vücut Ağırlığı (en yakın 0,5 kg’a yuvarlanmış)	**Doz (mg)**	**Doz başına hacim (6 mg/mL)**	**Tedavi Dozu (5 günlük)**	**Profilaksi Dozu (10 günlük)**	**Kullanılacak şırınga büyüklüğü (0,1 mL dereceli)**
3 kg	9 mg	1,5 mL	Günde iki kez 1,5 mL	Günde bir kez 1,5 mL	2 mL veya 3 mL
3,5 kg	10,5 mg	1,8 mL	Günde iki kez 1,8 mL	Günde bir kez 1,8 mL	2 mL veya 3 mL
4 kg	12 mg	2 mL	Günde iki kez 2 mL	Günde bir kez 2 mL	2 mL veya 3 mL
4,5 kg	13,5 mg	2,3 mL	Günde iki kez 2,3 mL	Günde bir kez 2,3 mL	2 mL veya 3 mL
5 kg	15 mg	2,5 mL	Günde iki kez 2,5 mL	Günde bir kez 2,5 mL	3 mL
5,5 kg	16,5 mg	2,8 mL	Günde iki kez 2,8 mL	Günde bir kez 2,8 mL	3 mL
6 kg	18 mg	3 mL	Günde iki kez 3 mL	Günde bir kez 3 mL	3 mL (veya 5 mL)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 mL	Günde iki kez 3,3 mL	Günde bir kez 3,3 mL	5 mL
7 kg	21 mg	3,5 mL	Günde iki kez 3,5 mL	Günde bir kez 3,5 mL	5 mL
7,5 kg	22,5 mg	3,8 mL	Günde iki kez 3,8 mL	Günde bir kez 3,8 mL	5 mL
8 kg	24 mg	4 mL	Günde iki kez 4 mL	Günde bir kez 4 mL	5 mL
8,5 kg	25,5 mg	4,3 mL	Günde iki kez 4,3 mL	Günde bir kez 4,3 mL	5 mL
9 kg	27 mg	4,5 mL	Günde iki kez 4,5 mL	Günde bir kez 4,5 mL	5 mL
9,5 kg	28,5 mg	4,8 mL	Günde iki kez 4,8 mL	Günde bir kez 4,8 mL	5 mL
10 kg	30 mg	5 mL	Günde iki kez 5 mL	Günde bir kez 5 mL	5 mL

Eczanede hazırlanan süspansiyon, küçük miktarların ölçülmesi için dereceli bir oral şırınga yardımıyla hastaya verilir. Mümkünse, her bir hasta için uygun doza karşılık gelen dereceler işaretlenmelidir.

Uygun dozdaki süspansiyon, ilacın acı tadını maskelemek için refakatçi tarafından, eşit miktarda şekerli su, şerbet gibi tatlı bir gıdayla karıştırılarak verilmelidir.

Evde Hazırlanması
Kapsül yutamayan yetişkinler, adolesanlar veya çocuklar, bir eczanede CYOVEL kapsülden hazırlanan süspansiyon kullanılabilir (Ayrıntılı talimatlar önceki sayfalarda yer almaktadır.). Eğer süspansiyonun eczanede hazırlanması mümkün değilse, evde de hazırlanabilir.

Gerekli dozu içeren kapsül formu mevcutsa, kapsül açılır ve kapsül içeriği en fazla bir çay kaşığı tatlı bir gıdayla karıştırılarak verilir. İlacın acı tadı, tatlı gıdalar ile karıştırılarak maskelenebilir. Tatlı gıda ile hazırlanan bu karışım iyice karıştırılmalı ve tamamı hastaya verilmelidir. Karışım hazırlandıktan sonra hemen yutulmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14
34460 Sarıyer/İstanbul
Tel No : 0 212 362 18 00
Faks No : 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2020/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.04.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ