

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebilfumin 30 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 30 mg oseltamiwiru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z mocnego żółtego korpusu i wieczka z czarnym nadrukiem „OS 30”. Kapsułka ma rozmiar 4.

Kapsułka zawiera biały granulowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

U pacjentów w wieku jednego roku i starszych, u których występują objawy typowe dla grypy, kiedy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy rozpoczyna się je w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów. Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A (patrz punkt 5.1).

Produkt Ebilfumin jest wskazany w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2). Lekarz prowadzący, dla dobra dziecka powinien brać pod uwagę patogenność krążącego szczepu i stan zdrowia pacjenta.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.
- Właściwe stosowanie produktu Ebilfumin do zapobiegania grypie powinno wynikać z indywidualnej analizy każdego przypadku, uwzględniającej okoliczności i specyfikę populacji wymagającej ochrony. W wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę u osób w wieku jednego roku lub starszych.
- Produkt Ebilfumin jest wskazany do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Ebilfumin nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Kapsułki twarde produktu Ebilfumin to postaci biorównoważne. Dawkę 75 mg można podać w postaci:

- jednej kapsułki 75 mg lub
- jednej kapsułki 30 mg i jednej kapsułki 45 mg.

Dorośli, młodzież lub niemowlęta i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, patrz punkt 6.6.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

Leczenie: Zalecana dawka doustna dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych to 75 mg oseltamiwiru młodzieży dwa razy na dobę przez 5 dni.

Masa ciała	Zalecana dawka podawana przez 5 dni
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecaną dawką w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych jest 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni.

Masa ciała	Zalecana dawka podawana przez 10 dni
> 40 kg	75 mg jeden raz na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Zalecana dawka do zapobiegania grypie podczas występowania masowych zachorowań w danym środowisku to 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez okres do 6 tygodni.

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych dostępny jest produkt Ebilfumin w postaci kapsułek 30 mg, 45 mg i 75 mg.

Leczenie: Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 5 dni
10 kg do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecana dawka produktu Ebilfumin w profilaktyce po ekspozycji na wirus:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 10 dni
10 kg do 15 kg	30 mg raz na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg raz na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg raz na dobę
> 40 kg	75 mg raz na dobę

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

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku

W przypadku braku odpowiedniej postaci produktu leczniczego preferowane jest użycie produktu przygotowanego w aptece (patrz punkt 6.6).

Leczenie: Podczas pandemii grypy zalecane dawkowanie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku wynosi pomiędzy 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych i bezpieczeństwa, które wykazują, że podanie takiej dawki powoduje uzyskanie u większości pacjentów stężenia osoczowego leku porównywalnego z tym, które było klinicznie skuteczne u starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych udziałem niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu bezpośrednio przed użyciem, patrz punkt 6.6.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka lecznicza
> 60 (ml/min)	75 mg dwa razy na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg dwa razy na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg raz na dobę
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po każdej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg pojedyncza dawka

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis - CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwuru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Zapobieganie grypie: U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka profilaktyczna
> 60 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg raz na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg co drugi dzień
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po co drugiej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg raz w tygodniu

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwuru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 12 lat i młodszych) z niewydolnością nerek, by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Długotrwała profilaktyka grypy sezonowej trwająca do 12 tygodni była oceniana u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli, młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) lub niemowlęta i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Ebilfumin, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Osetamiwir jest skuteczny tylko w przypadku choroby spowodowanej przez wirusy grypy. Nie ma dowodów na skuteczność osetamiwiru w przypadku choroby spowodowanej przez inne czynniki niż wirusy grypy (patrz punkt 5.1).

Osetamiwir nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Podawanie osetamiwiru nie może wpływać na decyzję o stosowaniu u danej osoby corocznego szczepienia przeciw grypie. Ochrona przed grypą trwa jedynie tak długo, jak długo podaje się osetamiwir. Osetamiwir powinno się stosować do leczenia i zapobiegania grypie tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne wskazują, że wirus krąży w danym środowisku. Wykazano, że wrażliwość krążących szczepów wirusa na osetamiwir charakteryzuje się znaczną zmiennością (patrz punkt 5.1). Dlatego lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu osetamiwiru powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na osetamiwir.

Ciężkie schorzenia współistniejące

Nie są dostępne informacje o bezpieczeństwie i skuteczności osetamiwiru u osób ze schorzeniami na tyle ciężkimi lub niestabilnymi, że są uważane za wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania osetamiwiru zarówno w celach leczniczych jak profilaktycznych u pacjentów z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

Choroby serca i (lub) układu oddechowego

Nie ustalono skuteczności osetamiwiru w leczeniu osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego. W tych populacjach nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań między leczeniem osetamiwirem i podawaniem placebo (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenie zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 37 tygodni wieku postmenstrualnego*).

* Czas pomiędzy pierwszym dniem ostatniego prawidłowego cyklu menstruacyjnego i dniem oceny, wieku ciążowego plus wieku pourodzeniowego.

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek występującej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych zalecane jest dostosowanie zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 1 roku lub starszych) z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas podawania osetamiwiru pacjentom chorym na grypę, zwłaszcza dzieciom i młodzieży obserwowano występowanie zdarzeń neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u pacjentów, którzy nie przyjmują osetamiwiru. Należy ściśle obserwować pacjentów, czy nie występują u nich zmiany zachowania oraz rozważyć zagrożenia i korzyści z dalszego leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Właściwości farmakokinetyczne oseltamiwiru, takie jak niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od systemów CYP450 i glukuronidazy (patrz punkt 5.2) sugerują, że wystąpienie znaczących klinicznie interakcji lekowych za pośrednictwem tych mechanizmów jest mało prawdopodobne.

Probenecyd

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, przyjmujących jednocześnie probenecyd, nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielenia w cewkach nerkowych, prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ekspozycji na aktywny metabolit oseltamiwiru.

Amoksycylina

Oseltamiwir nie wykazuje interakcji kinetycznych z amoksycyliną, która jest wydalana tą samą drogą, co sugeruje, że interakcje oseltamiwiru zachodzące tą drogą są słabe.

Wydalenie przez nerki

Wystąpienie znaczących klinicznie interakcji, spowodowanych konkurencją o wydzielenie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielenie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir pacjentom przyjmującym jednocześnie wydalane tą samą drogą substancje o wąskim marginesie terapeutycznym (np. chlorpropamid, metotreksat, fenylobutazon).

Dodatkowe informacje

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją ograniczone dane z badań po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z retrospektywnych badań obserwacyjnych. Powyższe dane, w połączeniu z wynikami badań na zwierzętach, nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania na rozwój ciąży, zarodka lub płodu, lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Kobiety w ciąży mogą przyjmować oseltamiwir, po rozważeniu dostępnych danych o bezpieczeństwie, patogenności krążącego szczepu wirusa grypy i choroby zasadniczej u kobiety w ciąży.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczura, oseltamiwir oraz aktywny metabolit są wydzielane w mleku. Dane dotyczące dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące oseltamiwir oraz wydzielenia oseltamiwiru do mleka matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle niskie, że dawka u niemowlęcia karmionego piersią byłaby subterapeutyczna. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, patogenność krążącego wirusa grypy oraz chorobę zasadniczą kobiety karmiącej piersią, można

rozważyć podawanie oseltamiwiru, jeśli istnieją istotne potencjalne korzyści dla matki karmiącej piersią.

Płodność

Dane przedkliniczne nie dowodzą, aby oseltamiwir wywierał wpływ na płodność u kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa oseltamiwiru oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1473 dzieci leczonych oseltamiwirem lub placebo na gripę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych lub młodzieży i 253, dzieci otrzymujących oseltamiwir lub placebo, lub nieleczonych w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, spośród których 10 otrzymywało oseltamiwir a 8 placebo) otrzymywało oseltamiwir lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych lub młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych reakcji niepożądanych była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu nie spowodowały przerwania terapii oseltamiwirem.

Do rzadkich, ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu oseltamiwiru do obrotu należą: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczkę), obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia neuropsychiatryczne. (Zdarzenia neuropsychiatryczne, patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane są kwalifikowane do odpowiedniej kategorii w tabelach odpowiednio do łącznej analizy danych z badań klinicznych.

Leczenie i zapobieganie grypie u dorosłych i młodzieży:

Tabela 1 przedstawia najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniach dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych lub młodzieży, którym podawano zalecaną dawkę (75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni w ramach leczenia oraz 75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni w ramach profilaktyki).

Profil bezpieczeństwa zgłaszany u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę oseltamiwiru w ramach profilaktyki (75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni) był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia, pomimo dłuższego czasu przyjmowania dawki w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania oseltamiwiru w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (post marketing surveillance)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				pobudzenie, nieprawidłowe zachowanie, niepokój, splątanie urojenia, majaczenie, halucynacje, koszmary senne, samookaleczenie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenna	zaburzenia świadomości drgawki	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność		krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoczne zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczyńioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, gorączka, ból kończyn		

Leczenie i zapobieganie grypie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1473 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). Z tego 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. Grupa 158 dzieci przyjmowała zalecaną dawkę oseltamiwiru raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99), 6-tygodniowym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym pediatrycznym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u pacjentów z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie ucha środkowego		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka		zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)		
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha	zaburzenia błony bębenkowej	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel przekrwienie błony śluzowej nosa	wodnista wydzielina z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza) niestrawność nudności		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry)	
---	--	--	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych:

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, które mogą obejmować halucynacje, majaczenia i nieprawidłowe zachowanie, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w przebiegu zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali oseltamiwir obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (obejmujące objawy, takie jak: zmiany świadomości, splątanie, nieprawidłowe zachowanie, omamy, halucynacje, wzburzenie, niepokój, koszmary senne), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Zdarzenia te występowały oraz ustępowały nagle i szybko a obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział oseltamiwiru w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobą grypopodobną. Do tych przypadków należy piorunujące zapalenie wątroby ze skutkiem śmiertelnym lub niewydolność wątroby.

Inne populacje specjalne

Dzieci i młodzież (niemowlęta w wieku poniżej 1 roku)

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru w leczeniu grypy u niemowląt w wieku poniżej 1 roku, pochodzące z prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych (obejmujących łącznie ponad 2400 niemowląt z tej grupy wiekowej), epidemiologicznej bazy danych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u dzieci w wieku 1 roku i starszych.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych lub młodzieży bez schorzeń współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań grypy, np. pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z przewlekłą chorobą serca lub układu oddechowego). Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy ryzyka był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego u dorosłych lub młodzieży bez schorzeń współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

W 12-tygodniowym badaniu profilaktyki z udziałem 475 pacjentów z obniżoną odpornością, w tym 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat i starszych, profil bezpieczeństwa u 238 pacjentów, którzy przyjmowali oseltamiwir był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki oseltamiwiru.

Dzieci z istniejącą astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez współistniejących schorzeń.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

Zdarzenia niepożądane zgłaszane w następstwie przedawkowania były podobne pod względem rodzaju i częstości występowania do tych obserwowanych po zastosowaniu oseltamiwiru w dawkach terapeutycznych, opisanych w punkcie 4.8.

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Dzieci i młodzież

Przedawkowanie zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania oseltamiwiru w postaci zawiesiny doustnej oraz podczas podawania dzieciom produktów zawierających oseltamiwir.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory neuraminidazy, kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prolekiem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Ten aktywny metabolit jest selektywnym inhibitorem enzymów neuraminidazowych wirusa grypy, które są glikoproteinami występującymi na powierzchni wirionu. Aktywność neuraminidazy wirusowej ma istotny wpływ zarówno na wnikięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

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

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

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

Badania kliniczne

Leczenie zakażenia grypą

Oseltamiwir jest skuteczny tylko wobec choroby spowodowanej wirusem grypy. Dlatego przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej

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

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsza: Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę $\geq 37,8$ C, czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze lub poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego czasu trwania choroby o około jeden dzień z 5,2 dnia (95% przedział ufności 4,9 - 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia (95% przedział ufności 4,0 - 4,4 dnia; $p \leq 0,0001$).

Odsetek chorych, u których wystąpiły specyficzne powikłania ze strony dolnych dróg oddechowych (przede wszystkim zapalenie oskrzeli) leczone antybiotykami, zmniejszył się z 12,7% (135/1063) w grupie placebo do 8,6% (116/1350) w grupie leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0012$).

Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka: U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u pacjentów z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego, otrzymujących 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U pacjentów w podeszłym wieku, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami z 19% (52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

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

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) plus kaszel lub katar, 67% pacjentów zakażonych wirusem grypy miało wirusa grypy A, zaś 33% wirusa grypy B. Leczenie oseltamiwirem, rozpoczęte w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, znacząco zmniejszało czas do ustąpienia choroby (definiowanego jako jednoczesny powrót do normalnego stanu zdrowia i aktywności oraz ustąpienie gorączki, kaszlu i kataru) o 1,5 dnia (95% przedział ufności 0,6 - 2,2 dnia; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Oseltamiwir zmniejszał częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego z 26,5% (53/200) w grupie placebo do 16% (29/183) u dzieci leczonych oseltamiwirem ($p = 0,013$).

Drugie badanie objęło 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat, spośród których 53,6% było zakażonych wirusem grypy. W grupie leczonej oseltamiwirem, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. W tej populacji do dnia 6 (ostatni dzień leczenia) wartość FEV₁ wzrosła o 10,8% w grupie leczonej oseltamiwirem w porównaniu do 4,7% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0148$).

Europejska Agencja Leków (EMA) odradza obowiązek dołączania wyników badań oseltamiwiru dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, Stosowanie u dzieci i młodzieży.

Leczenie zakażenia wirusem grypy B: Łącznie 15 % populacji zakażonej wirusem grypy miało wirusa grypy B, odsetek ten w poszczególnych badaniach wynosił od 1 do 33 %. W pojedynczych badaniach

średni czas trwania choroby u pacjentów zakażonych wirusem grypy B nie różnił się znacząco między grupami leczonymi. W celu dokonania analizy zebrano dane 504 osób zakażonych wirusem grypy B, uczestniczących we wszystkich badaniach. Oseltamiwir skracał czas do ustąpienia objawów o 0,7 dnia (95 % przedział ufności 0,1 – 1,6 dnia; $p = 0,022$) i czas trwania gorączki ($\geq 37,8^\circ \text{C}$), kaszlu i kataru o jeden dzień (95 % przedział ufności 0,4 – 1,7 dnia; $p < 0,001$), w porównaniu z placebo.

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności we wszystkich tych badaniach była częstość występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy. Wirulencja podczas epidemii grypy nie jest możliwa do przewidzenia i różni się w zależności od regionu i z sezonu na sezon, dlatego liczba osób, wymagających leczenia (NNT, ang. number needed to treat), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na grypę, jest zmienna.

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

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W populacji tej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników z 20 % (27/136) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 7 % (10/135) w grupie, która otrzymywała leczenie profilaktyczne (redukcja o 62,7 %, [95 % przedział ufności 26,0 - 81,2, $p = 0,0042$]). U domowników będących wskaźnikowymi przypadkami grypy wystąpiło zmniejszenie częstości występowania grypy z 26 % (23/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 11 % (9/84) w grupie, która taka profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5 %, [95 % przedział ufności 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]). Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat wykazała znaczące zmniejszenie występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy z 19 % (21/111) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 7 % (7/104) w grupie stosującej profilaktykę (redukcja o 64,4 %, [95 % przedział ufności 15,8 - 85,0, $p = 0,0188$]). Wśród dzieci, które nie wydzielały wirusa na początku badania, częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy zmniejszyła się z 21 % (15/70) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 4 % (2/47) w grupie, która stosowała leczenie profilaktyczne (redukcja o 80,1 %, [95 % przedział ufności 22,0 - 94,9, $p = 0,0206$]). Wskaźnik NNT dla populacji pediatrycznej wyniósł 9 (95 % przedział ufności 7 - 24) i 8 (95 % przedział ufności 6, górna granica nie była mierzalna) odpowiednio w całej populacji (ITT) i w przypadku kontaktów dzieci z przypadkami wskaźnikowymi grypy (ITTII).

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: W sumarycznej analizie dwóch innych badań, przeprowadzonych na nieszczepionych dorosłych bez innych schorzeń, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu grypy w danym środowisku znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzanych zachorowań na grypę z 25/519 (4,8 %) w grupie otrzymującej placebo do 6/520 (1,2 %) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 76 %; [95 % przedział ufności 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wyniósł 28 (95 % przedział ufności 24 – 50). W badaniu przeprowadzonym na grupie osób w podeszłym wieku,

mieszkających w domach opieki, w którym 80 % uczestników otrzymało szczepienie przeciw grypie w sezonie, w którym prowadzono badanie, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzonych zachorowań na grypę z 12/272 (4,4 %) w grupie przyjmującej placebo do 1/276 (0,4 %) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 92 % [95% przedział ufności 1,5 – 6,6; p = 0,0015]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 25 (95 % przedział ufności 23 – 62).

Profilaktyka grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością, (388 pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszszowych [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego [43 otrzymywało placebo, 44 oseltamiwir], nie prowadzono badania u pacjentów z innymi przypadkami obniżonej odporności), wśród których było 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Głównym punktem końcowym w tym badaniu była częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi, ustalonych na podstawie hodowli wirusa i (lub) czterokrotnego wzrostu poziomu przeciwciał HAI. Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi wynosiła 2,9 % (7/238) w grupie otrzymującej placebo i 2,1 % (5/237) w grupie otrzymującej oseltamiwir (95 % przedział ufności - 2,3 % – 4,1%; p = 0,772).

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny redukcji ryzyka powikłań.

Oporność na oseltamiwir

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę Roche badane było ryzyko pojawienia się szczepów wirusa grypy o zmniejszonej podatności lub otwartej oporności na oseltamiwir. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono obecność wirusa opornego na oseltamiwir, było to przemijające, zwykle następowało usunięcie wirusa i nie obserwowano pogorszenia stanu klinicznego.

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym *	W badaniu genotypowym i fenotypowym *
Dorośli i młodzież	4/1,245 (0,32 %)	5/1,245 (0,4 %)
Dzieci (1-12 lat)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na produkt leczniczy w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych związanych ze stosowaniem oseltamiwiru w profilaktyce poekspozycyjnej (7 dni), w profilaktyce poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (10 dni) i sezonowej profilaktyce grypy (42 dni) u pacjentów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono oporności podczas 12 tygodni badania dotyczącego profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością.

Dane z badań klinicznych i obserwacji: W szczepach wirusów grypy typu A i B izolowanych od pacjentów nieekspozowanych na oseltamiwir wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy podczas leczenia oseltamiwirem wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. U pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u małych dzieci istnieje wyższe ryzyko wystąpienia szczepów wirusa opornych na oseltamiwir podczas leczenia.

Wyizolowane u pacjentów leczonych oseltamiwirem oraz w warunkach laboratoryjnych szczepy wirusa oporne na oseltamiwir zawierały mutacje w N1 i N2 neuraminidazach. Mutacje wykazywały tendencję do bycia specyficznymi dla podtypu wirusa. Od 2007 roku rozpowszechniła się mutacja H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa. Wrażliwość na oseltamiwir i występowanie tego typu szczepów wirusa wydają się różnić pod względem sezonowym i geograficznym. W 2008 roku H275Y wykryto u > 99% krążących izolatów H1N1 grypy w Europie. W 2009 roku wirus grypy H1N1 („świńskiej grypy”) był prawie wyłącznie wrażliwy na oseltamiwir, tylko ze sporadycznymi raportami

dotyczącymi wystąpienia oporności w związku ze stosowaniem zarówno leczniczym, jak i profilaktycznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Wchłanianie

Osetamiwir łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po doustnym podaniu fosforanu osetamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (karboksylanu osetamiwiru). Co najmniej 75 % dawki doustnej dociera do krążenia ogólnego w postaci aktywnego metabolitu. Ekspozycja na prolek wynosi poniżej 5 % w stosunku do aktywnego metabolitu. Stężenie w osoczu zarówno proleku, jak i aktywnego metabolitu jest proporcjonalne do dawki i nie zmienia się pod wpływem podawania produktu jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym średnia objętość dystrybucji karboksylanu osetamiwiru u ludzi wynosi około 23 litrów, co odpowiada objętości płynów pozakomórkowych organizmu. Ponieważ neuraminidaza wykazuje aktywność pozakomórkową, karboksylan osetamiwiru dociera do wszystkich miejsc, gdzie rozprzestrzenia się wirus grypy.

Wiązanie karboksylanu osetamiwiru z białkami ludzkiego osocza jest znikome (około 3 %).

Metabolizm

Osetamiwir jest wydajnie przekształcany do karboksylanu osetamiwiru przez esterazy znajdujące się przede wszystkim w wątrobie. W badaniach *in vitro* wykazano, że ani osetamiwir, ani jego aktywny metabolit, nie są substratami ani inhibitorami głównych izoform cytochromu P450. W badaniach *in vivo* nie znaleziono żadnych koniugatów 2 fazy żadnego z tych dwóch związków.

Eliminacja

Wchłonięty osetamiwir jest eliminowany przede wszystkim (> 90%) poprzez przekształcenie do karboksylanu osetamiwiru. Związek ten nie podlega dalszemu metabolizmowi i jest wydalany z moczem. Maksymalne stężenie karboksylanu osetamiwiru w surowicy obniża się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym u większości badanych od 6 do 10 godzin. Aktywny metabolit jest eliminowany w całości poprzez wydzielenie nerkowe. Klirens nerkowy karboksylanu osetamiwiru (18,8 l/h) przekracza wskaźnik przesączania kłębuszkowego (7,5 l/h), co wskazuje, że poza filtracją kłębkową zachodzi również wydzielanie kanalikowe. Poniżej 20 % znakowanej izotopowo dawki doustnej wydala się z kałem.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. W modelach farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/kg dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych (patrz punkt 4.1 i 4.2). Obecnie nie są dostępne dane dotyczące stosowania osetamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze: Farmakokinetykę osetamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych po podaniu dawki jednorazowej u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku do 16 lat. Farmakokinetyka po podaniu dawek wielokrotnych była badana u małej liczby dzieci biorących udział w badaniu skuteczności produktu. Młodsze dzieci eliminowały zarówno prolek, jak i jego

aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg mc. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na karboksylan oseltamiwiru porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwiru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, do farmakokinetyki u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym była u osób w podeszłym wieku (65 do 78 lat) o 25 do 35 % wyższa w porównaniu z dorosłymi w wieku poniżej 65 lat, otrzymującymi porównywalne dawki oseltamiwiru. Okresy półtrwania, obserwowane u pacjentów w podeszłym wieku, były podobne jak u młodych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na produkt leczniczy i tolerancji można stwierdzić, że u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Podawanie 100 mg fosforanu oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni pacjentom z różnego stopnia niewydolnością nerek wykazało, że ekspozycja na karboksylan oseltamiwiru jest odwrotnie proporcjonalna do upośledzenia czynności nerek. Dawkowanie, patrz punkt 4.2.

Niewydolność wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne zebrane na podstawie konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa, toksycznością powtarzanych dawek i genotoksycznością nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Wyniki konwencjonalnych badań na gryzoniach dotyczących karcynogenności wykazały zależną od dawki tendencję do zwiększenia częstości występowania niektórych nowotworów, typowych dla szczepu gryzoni użytego do badań. Rozważając zakresy ekspozycji stosowane w badaniach na gryzoniach i uwzględniając oczekiwaną ekspozycję u ludzi, wyniki te nie zmieniają współczynnika korzyść-ryzyko stosowania oseltamiwiru we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc. na dobę i do 500 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc. na dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc. na dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją niedziałającą niekorzystnie (500 mg/kg mc. na dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20 % ekspozycja matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wynosiłoby odpowiednio około 0,01 mg na dobę i 0,3 mg na dobę.

W „maksymalizującym” teście na świnkach morskich wykazano zdolność oseltamiwiru do podrażnienia skóry. U około 50 % zwierząt poddanych działaniu nieprzetworzonej substancji aktywnej wystąpił rumień. Stwierdzono odwracalne podrażnienie oczu u królika.

Podczas gdy bardzo wysokie, pojedyncze, doustne dawki fosforanu oseltamiwiru aż do najwyższej dawki badanej (1310 mg/kg mc.), nie powodowały reakcji niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Reakcje te obserwowano w

przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano reakcji niepożądanych, również w przypadku leczenia przewlekłego (500 mg/kg mc. na dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon (K-29/32)

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarany

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku

Szelak szkliwiony – 45 % (20 % estryfikowany)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek 28 %

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece

Okres trwałości: 3 tygodnie w temperaturze poniżej 25°C.

Okres trwałości: 6 tygodni w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania zawiesiny przygotowanej w aptece, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVdC/Aluminium lub pojemniki HDPE z zamknięciem LDPE (i pochłaniaczem wilgoci).

Wielkość opakowania: 10 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Produkt przygotowywany bezpośrednio przed użyciem

Gdy oseltamiwir w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej nie jest dostępny
Jeśli nie jest dostępny na rynku oseltamiwir w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Ebilfumin przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie produkt przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie „Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu” ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania produktu Ebilfumin, kapsułki.

Należy zapewnić strzykawkę o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece, jak również na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na strzykawce oznaczone były właściwe objętości.

Przygotowanie roztworu w aptece

6 mg/ml zawiesina przygotowana w aptece z kapsułek

Dorośli, młodzież i niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek

Procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, która zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsułek Ebilfumin 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość zależy od masy ciała pacjenta zgodnie z zaleceniami w poniższej tabeli. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy rozważyć użycie kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Nie uwzględnia strat pomiarowych	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Uwzględnia straty pomiarowe
10 kg do 15 kg	50 ml	60 ml lub 75 ml*
> 15 kg do 23 kg	75 ml	90 ml lub 100 ml*
> 23 kg do 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (lub 150 ml)*

* w zależności od mocy używanych kapsułek

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Ebilfumin (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 kapsułki (300 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	10 kapsułek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	8 kapsułek (360 mg)	12 kapsułek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	74 ml
90 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	12 kapsułek (540 mg)	18 kapsułek (540 mg)	89 ml
100 ml	8 kapsułek (600 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	20 kapsułek (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsułek (750 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	25 kapsułek (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 kapsułek (825 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	136 ml

* Dla tej mocy kapsułek brak możliwości kombinacji do uzyskania docelowego stężenia, dlatego należy użyć alternatywnej mocy kapsułek.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/ml zawiesiny z kapsułek Ebilfumin:

1. W szklanej zlewce odpowiedniej wielkości, należy umieścić podaną ilość wody zawierającej benzoosan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący.
2. Otworzyć podaną ilość kapsułek produktu Ebilfumin i przenieść zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do zlewki szklanej z wodą ze środkiem konserwującym.
3. Mieszać przez 2 minuty za pomocą odpowiedniego urządzenia mieszającego. (Uwaga: substancja lecznicza fosforan oseltamiwiru łatwo rozpuszcza się w wodzie. Powstawanie zawiesiny powodują niektóre nierozpuszczalne substancje pomocnicze.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę używając zakrętki uniemożliwiającej otwarcie przez dzieci.
6. Na butelce umieścić etykietę pomocniczą o treści „Przed użyciem lekko wstrząsnąć” (Uwaga: zawiesinę należy delikatnie potrząsać przed podaniem, aby zminimalizować tendencję do powstawania pęcherzyków powietrza).
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w

poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych

Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę 6 mg/ml	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
10 kg do 15 kg	30 mg	5,0 ml	5 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę
> 15 do 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dwa razy na dobę	7,5 ml raz na dobę
> 23 do 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dwa razy na dobę	10 ml raz na dobę
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dwa razy na dobę	12,5 ml raz na dobę

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta (zgodnie z powyższą tabelą).

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Ta procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, który zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsulek Ebilfumin 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość jest zależna od masy ciała pacjenta, zgodnie z tabelą poniżej. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy rozważyć użycie kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 10 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Nie uwzględnia strat pomiarowych	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Uwzględnia straty pomiarowe
≤ 7 kg	do 40 ml	50 ml
> 7 kg do 10 kg	50 ml	60 ml lub 75 ml*

*W zależności od użytej mocy kapsułki.

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsulek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej.

Liczba kapsulek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsulek Ebilfumin (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	

30 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	4 kapsułki (180 mg)	6 kapsułek (180 mg)	29,5 ml
50 ml	4 kapsułek (300 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	10 kapsułek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	8 kapsułek (360 mg)	12 kapsułek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	74 ml

* Dla tej mocy kapsułek brak możliwości kombinacji do uzyskania docelowego stężenia, dlatego należy użyć alternatywnej mocy kapsułek.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/ml zawiesiny z kapsułek Ebilfumin:

1. W szklanej zlewce odpowiedniej wielkości, należy umieścić podaną ilość wody zawierającej benzoosan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący.
2. Otworzyć podaną ilość kapsułek produktu Ebilfumin i przenieść zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do zlewki szklanej z wodą ze środkiem konserwującym.
3. Mieszać przez 2 minuty za pomocą odpowiedniego urządzenia mieszającego. (Uwaga: substancja lecznicza fosforan oseltamiwiru łatwo rozpuszcza się w wodzie. Powstawanie zawiesiny powodują niektóre nierozpuszczalne substancje pomocnicze.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę używając zakrętki uniemożliwiającej otwarcie przez dzieci.
6. Na butelce umieścić etykietę pomocniczą o treści „Przed użyciem lekko wstrząsnąć” (Uwaga: (Uwaga: zawiesinę należy delikatnie potrząsać przed podaniem, aby zminimalizować tendencję do powstawania pęcherzyków powietrza).
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsułek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 0 do 30 dnia życia (poniżej 1 miesiąca)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0.1 ml)
3 kg	6 mg	1,0 ml	1 ml dwa razy na dobę	1,0 ml raz na dobę	1,0 ml (lub 2,0 ml)
3,5 kg	7 mg	1,2 ml	1,2 ml dwa razy na dobę	1,2 ml raz na dobę	2,0 ml
4 kg	8 mg	1,3 ml	1,3 ml dwa razy na dobę	1,3 ml raz na dobę	2,0 ml

4,5 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dwa razy na dobę	1,5 ml raz na dobę	2,0 ml
--------	------	--------	-------------------------	--------------------	--------

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 31 dni do 90 dni (więcej niż 1 do 3 miesięcy)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0,1ml)
4 kg	10 mg	1,7 ml	1,7 ml dwa razy na dobę	1,7 ml raz na dobę	2,0 ml (lub 3,0 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,9 ml	1,9 ml dwa razy na dobę	1,9 ml raz na dobę	2,0 ml (lub 3,0 ml)
5 kg	12,5 mg	2,1 ml	2,1 ml dwa razy na dobę	2,1 ml raz na dobę	3,0 ml
5,5 kg	13,75 mg	2,3 ml	2,3 ml dwa razy na dobę	2,3 ml raz na dobę	3,0 ml
6 kg	15 mg	2,50 ml	2,50 ml dwa razy na dobę	2,50 ml raz na dobę	3,0 ml
6,5 kg	16,25 mg	2,7 ml	2,7 ml dwa razy na dobę	2,7 ml raz na dobę	3,0 ml

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 91 dni do 365 dni (więcej niż 3 miesiące do 12 miesięcy)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0,1ml)
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dwa razy na dobę	3,0 ml raz na dobę	3,0 ml (lub 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dwa razy na dobę	3,3 ml raz na dobę	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dwa razy na dobę	3,5 ml raz na dobę	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dwa razy na dobę	3,8 ml raz na dobę	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dwa razy na dobę	4,0 ml raz na dobę	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dwa razy na dobę	4,3 ml raz na dobę	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dwa razy na dobę	4,5 ml raz na dobę	5,0 ml

9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dwa razy na dobę	4,8 ml raz na dobę	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę	5,0 ml

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta.

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Przygotowanie w domu

Jeśli nie jest dostępny na rynku komercyjnie wyprodukowany oseltamiwir w postaci zawiesiny doustnej, można użyć zawiesiny przygotowanej w aptece z kapsułek Ebilfumin (szczegółowe instrukcje przedstawiono powyżej). Jeśli zawiesina przygotowywana w aptece także nie jest dostępna, można przygotowywać zawiesinę Ebilfumin w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się zawiesinę przygotowaną w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich do wymaganych dawkach, dawkę należy podawać, otwierając kapsułkę i mieszając jej zawartość z nie więcej niż jedną łyżeczką odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Gorzki smak można ukryć, stosując produkty takie jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy czy polewy do deserów (takie jak sos karmelowy lub nugatowy). Mieszaninę należy wymieszać i podawać pacjentowi w całości. Mieszaninę należy połknąć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie zawiesiny Ebilfumin obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie „Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Ebilfumin, kapsułki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/915/001 (blister, 10 kapsułek twardych)
EU/1/14/915/002 (pojemnik, 10 kapsułek twardych)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebifumin 45 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 45 mg oseltamiwiru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z białego nieprzezroczystego korpusu i wieczka z czarnym nadrukiem „OS 45”. Kapsułka ma rozmiar 4.

Kapsułka zawiera biały granulowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

U pacjentów w wieku jednego roku i starszych, u których występują objawy typowe dla grypy, kiedy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy rozpoczyna się je w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów. Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A (patrz punkt 5.1).

Produkt Ebifumin jest wskazany w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2). Lekarz prowadzący, dla dobra dziecka powinien brać pod uwagę patogenność krążącego szczepu i stan zdrowia pacjenta.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.
- Właściwe stosowanie produktu Ebifumin do zapobiegania grypie powinno wynikać z indywidualnej analizy każdego przypadku, uwzględniającej okoliczności i specyfikę populacji wymagającej ochrony. W wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę u osób w wieku jednego roku lub starszych.
- Produkt Ebifumin jest wskazany do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Ebifumin nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Kapsułki twarde produktu Ebilfumin to postaci biorównoważne. Dawkę 75 mg można podać w postaci:

- jednej kapsułki 75 mg lub
- jednej kapsułki 30 mg i jednej kapsułki 45 mg.

Dorośli, młodzież lub niemowlęta i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, patrz punkt 6.6.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

Leczenie: Zalecana dawka doustna dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych to 75 mg oseltamiwiru młodzieży dwa razy na dobę przez 5 dni.

Masa ciała	Zalecana dawka podawana przez 5 dni
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecaną dawką w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych jest 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni.

Masa ciała	Zalecana dawka podawana przez 10 dni
> 40 kg	75 mg jeden raz na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Zalecana dawka do zapobiegania grypie podczas występowania masowych zachorowań w danym środowisku to 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez okres do 6 tygodni.

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych dostępny jest produkt Ebilfumin w postaci kapsułek 30 mg, 45 mg i 75 mg.

Leczenie: Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 5 dni
10 kg do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecana dawka produktu Ebilfumin w profilaktyce po ekspozycji na wirus:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 10 dni
10 kg do 15 kg	30 mg raz na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg raz na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg raz na dobę
> 40 kg	75 mg raz na dobę

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

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku

W przypadku braku odpowiedniej postaci produktu leczniczego preferowane jest użycie produktu przygotowanego w aptece (patrz punkt 6.6).

Leczenie: Podczas pandemii grypy zalecane dawkowanie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku wynosi pomiędzy 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych i bezpieczeństwa, które wykazują, że podanie takiej dawki powoduje uzyskanie u większości pacjentów stężenia osoczowego leku porównywalnego z tym, które było klinicznie skuteczne u starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych udziałem niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu bezpośrednio przed użyciem, patrz punkt 6.6.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka lecznicza
> 60 (ml/min)	75 mg dwa razy na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg dwa razy na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg raz na dobę
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po każdej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg pojedyncza dawka

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis - CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwuru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Zapobieganie grypie: U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka profilaktyczna
> 60 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg raz na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg co drugi dzień
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po co drugiej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg raz w tygodniu

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwuru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 12 lat i młodszych) z niewydolnością nerek, by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Długotrwała profilaktyka grypy sezonowej trwająca do 12 tygodni była oceniana u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli, młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) lub niemowlęta i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Ebilfumin, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Osetamiwir jest skuteczny tylko w przypadku choroby spowodowanej przez wirusy grypy. Nie ma dowodów na skuteczność osetamiwiru w przypadku choroby spowodowanej przez inne czynniki niż wirusy grypy (patrz punkt 5.1).

Osetamiwir nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Podawanie osetamiwiru nie może wpływać na decyzję o stosowaniu u danej osoby corocznego szczepienia przeciw grypie. Ochrona przed grypą trwa jedynie tak długo, jak długo podaje się osetamiwir. Osetamiwir powinno się stosować do leczenia i zapobiegania grypie tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne wskazują, że wirus krąży w danym środowisku. Wykazano, że wrażliwość krążących szczepów wirusa na osetamiwir charakteryzuje się znaczną zmiennością (patrz punkt 5.1). Dlatego lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu osetamiwiru powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na osetamiwir.

Ciężkie schorzenia współistniejące

Nie są dostępne informacje o bezpieczeństwie i skuteczności osetamiwiru u osób ze schorzeniami na tyle ciężkimi lub niestabilnymi, że są uważane za wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania osetamiwiru zarówno w celach leczniczych jak profilaktycznych u pacjentów z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

Choroby serca i (lub) układu oddechowego

Nie ustalono skuteczności osetamiwiru w leczeniu osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego. W tych populacjach nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań między leczeniem osetamiwirem i podawaniem placebo (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenie zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 37 tygodni wieku postmenstrualnego*).

* Czas po między pierwszym dniem ostatniego prawidłowego cyklu menstruacyjnego i dniem oceny, wieku ciążowego plus wieku pourodzeniowego.

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek występującej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych zalecane jest dostosowanie zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 1 roku lub starszych) z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas podawania osetamiwiru pacjentom chorym na grypę, zwłaszcza dzieciom i młodzieży obserwowano występowanie zdarzeń neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u pacjentów, którzy nie przyjmują osetamiwiru. Należy ściśle obserwować pacjentów, czy nie występują u nich zmiany zachowania oraz rozważyć zagrożenia i korzyści z dalszego leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Właściwości farmakokinetyczne oseltamiwiru, takie jak niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od systemów CYP450 i glukuronidazy (patrz punkt 5.2) sugerują, że wystąpienie znaczących klinicznie interakcji lekowych za pośrednictwem tych mechanizmów jest mało prawdopodobne.

Probenecyd

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, przyjmujących jednocześnie probenecyd, nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielenia w cewkach nerkowych, prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ekspozycji na aktywny metabolit oseltamiwiru.

Amoksycylina

Oseltamiwir nie wykazuje interakcji kinetycznych z amoksycyliną, która jest wydalana tą samą drogą, co sugeruje, że interakcje oseltamiwiru zachodzące tą drogą są słabe.

Wydalenie przez nerki

Wystąpienie znaczących klinicznie interakcji, spowodowanych konkurencją o wydzielenie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielenie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir pacjentom przyjmującym jednocześnie wydalane tą samą drogą substancje o wąskim marginesie terapeutycznym (np. chlorpropamid, metotreksat, fenylobutazon).

Dodatkowe informacje

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją ograniczone dane z badań po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z retrospektywnych badań obserwacyjnych. Powyższe dane, w połączeniu z wynikami badań na zwierzętach, nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania na rozwój ciąży, zarodka lub płodu, lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Kobiety w ciąży mogą przyjmować oseltamiwir, po rozważeniu dostępnych danych o bezpieczeństwie, patogenności krążącego szczepu wirusa grypy i choroby zasadniczej u kobiety w ciąży.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczura, oseltamiwir oraz aktywny metabolit są wydzielane w mleku. Dane dotyczące dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące oseltamiwir oraz wydzielenia oseltamiwiru do mleka matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle niskie, że dawka u niemowlęcia karmionego piersią byłaby subterapeutyczna. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, patogenność krążącego wirusa grypy oraz chorobę zasadniczą kobiety karmiącej piersią, można

rozważyć podawanie oseltamiwiru, jeśli istnieją istotne potencjalne korzyści dla matki karmiącej piersią.

Płodność

Dane przedkliniczne nie dowodzą, aby oseltamiwir wywierał wpływ na płodność u kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa oseltamiwiru oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1473 dzieci leczonych oseltamiwirem lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych lub młodzieży i 253, dzieci otrzymujących oseltamiwir lub placebo, lub nieleczonych w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, spośród których 10 otrzymywało oseltamiwir a 8 placebo) otrzymywało oseltamiwir lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych lub młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych reakcji niepożądanych była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu nie spowodowały przerwania terapii oseltamiwirem.

Do rzadkich, ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu oseltamiwiru do obrotu należą: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczkę), obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia neuropsychiatryczne. (Zdarzenia neuropsychiatryczne, patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane są kwalifikowane do odpowiedniej kategorii w tabelach odpowiednio do łącznej analizy danych z badań klinicznych.

Leczenie i zapobieganie grypie u dorosłych i młodzieży:

Tabela 1 przedstawia najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniach dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych lub młodzieży, którym podawano zalecaną dawkę (75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni w ramach leczenia oraz 75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni w ramach profilaktyki).

Profil bezpieczeństwa zgłaszany u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę oseltamiwiru w ramach profilaktyki (75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni) był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia, pomimo dłuższego czasu przyjmowania dawki w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania oseltamiwiru w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (post marketing surveillance)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				pobudzenie, nieprawidłowe zachowanie, niepokój, splątanie urojenia, majaczenie, halucynacje, koszmary senne, samookaleczenie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenna	zaburzenia świadomości drgawki	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność		krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoczne zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, gorączka, ból kończyn		

Leczenie i zapobieganie grypie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1473 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). Z tego 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. Grupa 158 dzieci przyjmowała zalecaną dawkę oseltamiwiru raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99), 6-tygodniowym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym pediatrycznym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u pacjentów z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie ucha środkowego		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka		zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)		
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha	zaburzenia błony bębenkowej	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel przekrwienie błony śluzowej nosa	wodnista wydzielina z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza) niestrawność nudności		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry)	
---	--	--	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych:

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, które mogą obejmować halucynacje, majaczenia i nieprawidłowe zachowanie, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w przebiegu zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali oseltamiwir obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (obejmujące objawy, takie jak: zmiany świadomości, splątanie, nieprawidłowe zachowanie, omamy, halucynacje, wzburzenie, niepokój, koszmary senne), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Zdarzenia te występowały oraz ustępowały nagle i szybko a obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział oseltamiwiru w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobą grypopodobną. Do tych przypadków należy piorunujące zapalenie wątroby ze skutkiem śmiertelnym lub niewydolność wątroby.

Inne populacje specjalne

Dzieci i młodzież (niemowlęta w wieku poniżej 1 roku)

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru w leczeniu grypy u niemowląt w wieku poniżej 1 roku, pochodzące z prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych (obejmujących łącznie ponad 2400 niemowląt z tej grupy wiekowej), epidemiologicznej bazy danych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u dzieci w wieku 1 roku i starszych.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych lub młodzieży bez schorzeń współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań grypy, np. pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z przewlekłą chorobą serca lub układu oddechowego). Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy ryzyka był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego u dorosłych lub młodzieży bez schorzeń współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

W 12-tygodniowym badaniu profilaktyki z udziałem 475 pacjentów z obniżoną odpornością, w tym 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat i starszych, profil bezpieczeństwa u 238 pacjentów, którzy przyjmowali oseltamiwir był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki oseltamiwiru.

Dzieci z istniejącą astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez współistniejących schorzeń.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

Zdarzenia niepożądane zgłaszane w następstwie przedawkowania były podobne pod względem rodzaju i częstości występowania do tych obserwowanych po zastosowaniu oseltamiwiru w dawkach terapeutycznych, opisanych w punkcie 4.8.

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Dzieci i młodzież

Przedawkowanie zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania oseltamiwiru w postaci zawiesiny doustnej oraz podczas podawania dzieciom produktów zawierających oseltamiwir.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory neuraminidazy, kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prolekiem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Ten aktywny metabolit jest selektywnym inhibitorem enzymów neuraminidazowych wirusa grypy, które są glikoproteinami występującymi na powierzchni wirionu. Aktywność neuraminidazy wirusowej ma istotny wpływ zarówno na wniknięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

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

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

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

Badania kliniczne

Leczenie zakażenia grypą

Oseltamiwir jest skuteczny tylko wobec choroby spowodowanej wirusem grypy. Dlatego przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej

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

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsza: Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę $\geq 37,8$ C, czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze lub poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego czasu trwania choroby o około jeden dzień z 5,2 dnia (95% przedział ufności 4,9 - 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia (95% przedział ufności 4,0 - 4,4 dnia; $p \leq 0,0001$).

Odsetek chorych, u których wystąpiły specyficzne powikłania ze strony dolnych dróg oddechowych (przede wszystkim zapalenie oskrzeli) leczone antybiotykami, zmniejszył się z 12,7% (135/1063) w grupie placebo do 8,6% (116/1350) w grupie leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0012$).

Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka: U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u pacjentów z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego, otrzymujących 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U pacjentów w podeszłym wieku, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami z 19% (52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

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

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) plus kaszel lub katar, 67% pacjentów zakażonych wirusem grypy miało wirusa grypy A, zaś 33% wirusa grypy B. Leczenie oseltamiwirem, rozpoczęte w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, znacząco zmniejszało czas do ustąpienia choroby (definiowanego jako jednoczesny powrót do normalnego stanu zdrowia i aktywności oraz ustąpienie gorączki, kaszlu i kataru) o 1,5 dnia (95% przedział ufności 0,6 - 2,2 dnia; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Oseltamiwir zmniejszał częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego z 26,5% (53/200) w grupie placebo do 16% (29/183) u dzieci leczonych oseltamiwirem ($p = 0,013$).

Drugie badanie objęło 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat, spośród których 53,6% było zakażonych wirusem grypy. W grupie leczonej oseltamiwirem, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. W tej populacji do dnia 6 (ostatni dzień leczenia) wartość FEV₁ wzrosła o 10,8% w grupie leczonej oseltamiwirem w porównaniu do 4,7% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0148$).

Europejska Agencja Leków (EMA) odradza obowiązek dołączania wyników badań oseltamiwiru dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, Stosowanie u dzieci i młodzieży.

Leczenie zakażenia wirusem grypy B: Łącznie 15 % populacji zakażonej wirusem grypy miało wirusa grypy B, odsetek ten w poszczególnych badaniach wynosił od 1 do 33 %. W pojedynczych badaniach

średni czas trwania choroby u pacjentów zakażonych wirusem grypy B nie różnił się znacząco między grupami leczonymi. W celu dokonania analizy zebrano dane 504 osób zakażonych wirusem grypy B, uczestniczących we wszystkich badaniach. Oseltamiwir skracał czas do ustąpienia objawów o 0,7 dnia (95 % przedział ufności 0,1 – 1,6 dnia; $p = 0,022$) i czas trwania gorączki ($\geq 37,8^\circ \text{C}$), kaszlu i kataru o jeden dzień (95 % przedział ufności 0,4 – 1,7 dnia; $p < 0,001$), w porównaniu z placebo.

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności we wszystkich tych badaniach była częstość występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy. Wirulencja podczas epidemii grypy nie jest możliwa do przewidzenia i różni się w zależności od regionu i z sezonu na sezon, dlatego liczba osób, wymagających leczenia (NNT, ang. number needed to treat), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na grypę, jest zmienna.

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

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W populacji tej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników z 20 % (27/136) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 7 % (10/135) w grupie, która otrzymywała leczenie profilaktyczne (redukcja o 62,7 %, [95 % przedział ufności 26,0 - 81,2, $p = 0,0042$]). U domowników będących wskaźnikowymi przypadkami grypy wystąpiło zmniejszenie częstości występowania grypy z 26 % (23/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 11 % (9/84) w grupie, która taka profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5 %, [95 % przedział ufności 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]). Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat wykazała znaczące zmniejszenie występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy z 19 % (21/111) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 7 % (7/104) w grupie stosującej profilaktykę (redukcja o 64,4 %, [95 % przedział ufności 15,8 - 85,0, $p = 0,0188$]). Wśród dzieci, które nie wydzielały wirusa na początku badania, częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy zmniejszyła się z 21 % (15/70) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 4 % (2/47) w grupie, która stosowała leczenie profilaktyczne (redukcja o 80,1 %, [95 % przedział ufności 22,0 - 94,9, $p = 0,0206$]). Wskaźnik NNT dla populacji pediatrycznej wyniósł 9 (95 % przedział ufności 7 - 24) i 8 (95 % przedział ufności 6, górna granica nie była mierzalna) odpowiednio w całej populacji (ITT) i w przypadku kontaktów dzieci z przypadkami wskaźnikowymi grypy (ITTII).

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: W sumarycznej analizie dwóch innych badań, przeprowadzonych na nieszczepionych dorosłych bez innych schorzeń, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu grypy w danym środowisku znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzanych zachorowań na grypę z 25/519 (4,8 %) w grupie otrzymującej placebo do 6/520 (1,2 %) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 76 %; [95 % przedział ufności 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wyniósł 28 (95 % przedział ufności 24 – 50). W badaniu przeprowadzonym na grupie osób w podeszłym wieku,

mieszkających w domach opieki, w którym 80 % uczestników otrzymało szczepienie przeciw grypie w sezonie, w którym prowadzono badanie, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzonych zachorowań na grypę z 12/272 (4,4 %) w grupie przyjmującej placebo do 1/276 (0,4 %) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 92 % [95% przedział ufności 1,5 – 6,6; p = 0,0015]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 25 (95 % przedział ufności 23 – 62).

Profilaktyka grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością, (388 pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszszowych [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego [43 otrzymywało placebo, 44 oseltamiwir], nie prowadzono badania u pacjentów z innymi przypadkami obniżonej odporności), wśród których było 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Głównym punktem końcowym w tym badaniu była częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi, ustalonych na podstawie hodowli wirusa i (lub) czterokrotnego wzrostu poziomu przeciwciał HAI. Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi wynosiła 2,9 % (7/238) w grupie otrzymującej placebo i 2,1 % (5/237) w grupie otrzymującej oseltamiwir (95 % przedział ufności - 2,3 % – 4,1%; p = 0,772).

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny redukcji ryzyka powikłań.

Oporność na oseltamiwir

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę Roche badane było ryzyko pojawienia się szczepów wirusa grypy o zmniejszonej podatności lub otwartej oporności na oseltamiwir. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono obecność wirusa opornego na oseltamiwir, było to przemijające, zwykle następowało usunięcie wirusa i nie obserwowano pogorszenia stanu klinicznego.

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym *	W badaniu genotypowym i fenotypowym *
Dorośli i młodzież	4/1,245 (0,32 %)	5/1,245 (0,4 %)
Dzieci (1-12 lat)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na produkt leczniczy w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych związanych ze stosowaniem oseltamiwiru w profilaktyce poekspozycyjnej (7 dni), w profilaktyce poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (10 dni) i sezonowej profilaktyce grypy (42 dni) u pacjentów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono oporności podczas 12 tygodni badania dotyczącego profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością.

Dane z badań klinicznych i obserwacji: W szczepach wirusów grypy typu A i B izolowanych od pacjentów nieekspozowanych na oseltamiwir wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy podczas leczenia oseltamiwirem wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. U pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u małych dzieci istnieje wyższe ryzyko wystąpienia szczepów wirusa opornych na oseltamiwir podczas leczenia.

Wyizolowane u pacjentów leczonych oseltamiwirem oraz w warunkach laboratoryjnych szczepy wirusa oporne na oseltamiwir zawierały mutacje w N1 i N2 neuraminidazach. Mutacje wykazywały tendencję do bycia specyficznymi dla podtypu wirusa. Od 2007 roku rozpowszechniła się mutacja H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa. Wrażliwość na oseltamiwir i występowanie tego typu szczepów wirusa wydają się różnić pod względem sezonowym i geograficznym. W 2008 roku H275Y wykryto u > 99% krążących izolatów H1N1 grypy w Europie. W 2009 roku wirus grypy H1N1 („świńskiej grypy”) był prawie wyłącznie wrażliwy na oseltamiwir, tylko ze sporadycznymi raportami

dotyczącymi wystąpienia oporności w związku ze stosowaniem zarówno leczniczym, jak i profilaktycznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Wchłanianie

Osetamiwir łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po doustnym podaniu fosforanu osetamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (karboksylanu osetamiwiru). Co najmniej 75 % dawki doustnej dociera do krążenia ogólnego w postaci aktywnego metabolitu. Ekspozycja na prolek wynosi poniżej 5 % w stosunku do aktywnego metabolitu. Stężenie w osoczu zarówno proleku, jak i aktywnego metabolitu jest proporcjonalne do dawki i nie zmienia się pod wpływem podawania produktu jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym średnia objętość dystrybucji karboksylanu osetamiwiru u ludzi wynosi około 23 litrów, co odpowiada objętości płynów pozakomórkowych organizmu. Ponieważ neuraminidaza wykazuje aktywność pozakomórkową, karboksylan osetamiwiru dociera do wszystkich miejsc, gdzie rozprzestrzenia się wirus grypy.

Wiązanie karboksylanu osetamiwiru z białkami ludzkiego osocza jest znikome (około 3 %).

Metabolizm

Osetamiwir jest wydajnie przekształcany do karboksylanu osetamiwiru przez esterazy znajdujące się przede wszystkim w wątrobie. W badaniach *in vitro* wykazano, że ani osetamiwir, ani jego aktywny metabolit, nie są substratami ani inhibitorami głównych izoform cytochromu P450. W badaniach *in vivo* nie znaleziono żadnych koniugatów 2 fazy żadnego z tych dwóch związków.

Eliminacja

Wchłonięty osetamiwir jest eliminowany przede wszystkim (> 90%) poprzez przekształcenie do karboksylanu osetamiwiru. Związek ten nie podlega dalszemu metabolizmowi i jest wydalany z moczem. Maksymalne stężenie karboksylanu osetamiwiru w surowicy obniża się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym u większości badanych od 6 do 10 godzin. Aktywny metabolit jest eliminowany w całości poprzez wydzielenie nerkowe. Klirens nerkowy karboksylanu osetamiwiru (18,8 l/h) przekracza wskaźnik przesączania kłębuszkowego (7,5 l/h), co wskazuje, że poza filtracją kłębkową zachodzi również wydzielanie kanalikowe. Poniżej 20 % znakowanej izotopowo dawki doustnej wydala się z kałem.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. W modelach farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/kg dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych (patrz punkt 4.1 i 4.2). Obecnie nie są dostępne dane dotyczące stosowania osetamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze: Farmakokinetykę osetamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych po podaniu dawki jednorazowej u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku do 16 lat. Farmakokinetyka po podaniu dawek wielokrotnych była badana u małej liczby dzieci biorących udział w badaniu skuteczności produktu. Młodsze dzieci eliminowały zarówno prolek, jak i jego

aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg mc. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na karboksylan oseltamiwiru porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwiru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, do farmakokinetyki u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym była u osób w podeszłym wieku (65 do 78 lat) o 25 do 35 % wyższa w porównaniu z dorosłymi w wieku poniżej 65 lat, otrzymującymi porównywalne dawki oseltamiwiru. Okresy półtrwania, obserwowane u pacjentów w podeszłym wieku, były podobne jak u młodych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na produkt leczniczy i tolerancji można stwierdzić, że u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Podawanie 100 mg fosforanu oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni pacjentom z różnego stopnia niewydolnością nerek wykazało, że ekspozycja na karboksylan oseltamiwiru jest odwrotnie proporcjonalna do upośledzenia czynności nerek. Dawkowanie, patrz punkt 4.2.

Niewydolność wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne zebrane na podstawie konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa, toksycznością powtarzanych dawek i genotoksycznością nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Wyniki konwencjonalnych badań na gryzoniach dotyczących karcynogenności wykazały zależną od dawki tendencję do zwiększenia częstości występowania niektórych nowotworów, typowych dla szczepu gryzoni użytego do badań. Rozważając zakresy ekspozycji stosowane w badaniach na gryzoniach i uwzględniając oczekiwaną ekspozycję u ludzi, wyniki te nie zmieniają współczynnika korzyść-ryzyko stosowania oseltamiwiru we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc. na dobę i do 500 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc. na dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc. na dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją niedziałającą niekorzystnie (500 mg/kg mc. na dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20 % ekspozycja matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wynosiłoby odpowiednio około 0,01 mg na dobę i 0,3 mg na dobę.

W „maksymalizującym” teście na świnkach morskich wykazano zdolność oseltamiwiru do podrażnienia skóry. U około 50 % zwierząt poddanych działaniu nieprzetworzonej substancji aktywnej wystąpił rumień. Stwierdzono odwracalne podrażnienie oczu u królika.

Podczas gdy bardzo wysokie, pojedyncze, doustne dawki fosforanu oseltamiwiru aż do najwyższej dawki badanej (1310 mg/kg mc.), nie powodowały reakcji niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Reakcje te obserwowano w

przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano reakcji niepożądanych, również w przypadku leczenia przewlekłego (500 mg/kg mc. na dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon (K-29/32)

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarany

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku

Szelak szkliwiony – 45 % (20 % estryfikowany)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek 28 %

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece

Okres trwałości: 3 tygodnie w temperaturze poniżej 25°C.

Okres trwałości: 6 tygodni w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania zawiesiny przygotowanej w aptece, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVdC/Aluminium lub pojemniki HDPE z zamknięciem LDPE (i pochłaniaczem wilgoci).

Wielkość opakowania: 10 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Produkt przygotowywany bezpośrednio przed użyciem

Gdy oseltamiwir w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej nie jest dostępny
Jeśli nie jest dostępny na rynku oseltamiwir w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Ebilfumin przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie produkt przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie „Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Ebilfumin, kapsułki.

Należy zapewnić strzykawkę o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece, jak również na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na strzykawce oznaczone były właściwe objętości.

Przygotowanie roztworu w aptece

6 mg/ml zawiesina przygotowana w aptece z kapsułek

Dorośli, młodzież i niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek

Procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, która zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsułek Ebilfumin 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość zależy od masy ciała pacjenta zgodnie z zaleceniami w poniższej tabeli. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy rozważyć użycie kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Nie uwzględnia strat pomiarowych	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Uwzględnia straty pomiarowe
10 kg do 15 kg	50 ml	60 ml lub 75 ml*
> 15 kg do 23 kg	75 ml	90 ml lub 100 ml*
> 23 kg do 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (lub 150 ml)*

* w zależności od mocy używanych kapsułek

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesu sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Ebilfumin (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 kapsułki (300 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	10 kapsułek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	8 kapsułek (360 mg)	12 kapsułek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	74 ml
90 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	12 kapsułek (540 mg)	18 kapsułek (540 mg)	89 ml
100 ml	8 kapsułek (600 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	20 kapsułek (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsułek (750 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	25 kapsułek (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 kapsułek (825 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	136 ml

* Dla tej mocy kapsułek brak możliwości kombinacji do uzyskania docelowego stężenia, dlatego należy użyć alternatywnej mocy kapsułek.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/ml zawiesiny z kapsułek Ebilfumin:

1. W szklanej zlewce odpowiedniej wielkości, należy umieścić podaną ilość wody zawierającej benzoosan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący.
2. Otworzyć podaną ilość kapsułek produktu Ebilfumin i przenieść zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do zlewki szklanej z wodą ze środkiem konserwującym.
3. Mieszać przez 2 minuty za pomocą odpowiedniego urządzenia mieszającego. (Uwaga: substancja lecznicza fosforan oseltamiwiru łatwo rozpuszcza się w wodzie. Powstawanie zawiesiny powodują niektóre nierozpuszczalne substancje pomocnicze.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę używając zakrętki uniemożliwiającej otwarcie przez dzieci.
6. Na butelce umieścić etykietę pomocniczą o treści „Przed użyciem lekko wstrząsnąć” (Uwaga: zawiesinę należy delikatnie potrząsać przed podaniem, aby zminimalizować tendencję do powstawania pęcherzyków powietrza).
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków

przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych

Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę 6 mg/ml	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
10 kg do 15 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę
> 15 do 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dwa razy na dobę	7,5 ml raz na dobę
> 23 do 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dwa razy na dobę	10 ml raz na dobę
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dwa razy na dobę	12,5 ml raz na dobę

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta (zgodnie z powyższą tabelą).

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Ta procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, który zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsulek Ebilfumin 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość jest zależna od masy ciała pacjenta, zgodnie z tabelą poniżej. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy rozważyć użycie kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 10 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Nie uwzględnia strat pomiarowych	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Uwzględnia straty pomiarowe
≤ 7 kg	do 40 ml	50 ml
> 7 kg do 10 kg	50 ml	60 ml lub 75 ml*

*W zależności od użytej mocy kapsułki.

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsulek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoetan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej.

Liczba kapsulek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Ebilfumin (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	4 kapsułki (180 mg)	6 kapsułek (180 mg)	29,5 ml
50 ml	4 kapsułek (300 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	10 kapsułek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsułek*	8 kapsułek (360 mg)	12 kapsułek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	74 ml

* Dla tej mocy kapsułek brak możliwości kombinacji do uzyskania docelowego stężenia, dlatego należy użyć alternatywnej mocy kapsułek.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/ml zawiesiny z kapsułek Ebilfumin:

1. W szklanej zlewce odpowiedniej wielkości, należy umieścić podaną ilość wody zawierającej benzoosan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący.
2. Otworzyć podaną ilość kapsułek produktu Ebilfumin i przenieść zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do zlewki szklanej z wodą ze środkiem konserwującym.
3. Mieszać przez 2 minuty za pomocą odpowiedniego urządzenia mieszającego. (Uwaga: substancja lecznicza fosforan oseltamiwiru łatwo rozpuszcza się w wodzie. Powstawanie zawiesiny powodują niektóre nierozpuszczalne substancje pomocnicze.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę używając zakrętki uniemożliwiającej otwarcie przez dzieci.
6. Na butelce umieścić etykietę pomocniczą o treści „Przed użyciem lekko wstrząsnąć” (Uwaga: (Uwaga: zawiesinę należy delikatnie potrząsać przed podaniem, aby zminimalizować tendencję do powstawania pęcherzyków powietrza).
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsułek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 0 do 30 dnia życia (poniżej 1 miesiąca)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0.1 ml)

3 kg	6 mg	1,0 ml	1,0 ml dwa razy na dobę	1,0 ml raz na dobę	1,0 ml (lub 2,0 ml)
3,5 kg	7 mg	1,2 ml	1,2 ml dwa razy na dobę	1,2 ml raz na dobę	2,0 ml
4 kg	8 mg	1,3 ml	1,3 ml dwa razy na dobę	1,3 ml raz na dobę	2,0 ml
4,5 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dwa razy na dobę	1,5 ml raz na dobę	2,0 ml

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 31 dni do 90 dni (więcej niż 1 do 3 miesięcy)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0,1ml)
4 kg	10 mg	1,7 ml	1,7 ml dwa razy na dobę	1,7 ml raz na dobę	2,0 ml (lub 3,0 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,9 ml	1,9 ml dwa razy na dobę	1,9 ml raz na dobę	2,0 ml (lub 3,0 ml)
5 kg	12,5 mg	2,1 ml	2,1 ml dwa razy na dobę	2,1 ml raz na dobę	3,0 ml
5,5 kg	13,75 mg	2,3 ml	2,3 ml dwa razy na dobę	2,3 ml raz na dobę	3,0 ml
6 kg	15 mg	2,50 ml	2,50 ml dwa razy na dobę	2,50 ml raz na dobę	3,0 ml
6,5 kg	16,25 mg	2,7 ml	2,7 ml dwa razy na dobę	2,7 ml raz na dobę	3,0 ml

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 91 dni do 365 dni (więcej niż 3 miesiące do 12 miesięcy)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0,1ml)
6 kg	18 mg	3,0 ml	3 ml dwa razy na dobę	3,0 ml raz na dobę	3,0 ml (lub 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dwa razy na dobę	3,3 ml raz na dobę	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dwa razy na dobę	3,5 ml raz na dobę	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dwa razy na dobę	3,8 ml raz na dobę	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4 ml dwa razy na dobę	4,0 ml raz na dobę	5,0 ml

8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dwa razy na dobę	4,3 ml raz na dobę	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dwa razy na dobę	4,5 ml raz na dobę	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dwa razy na dobę	4,8 ml raz na dobę	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę	5,0 ml

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta.

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Przygotowanie w domu

Jeśli nie jest dostępny na rynku komercyjnie wyprodukowany oseltamiwir w postaci zawiesiny doustnej, można użyć zawiesiny przygotowanej w aptece z kapsułek Ebilfumin (szczegółowe instrukcje przedstawiono powyżej). Jeśli zawiesina przygotowywana w aptece także nie jest dostępna, można przygotowywać zawiesinę Ebilfumin w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się zawiesinę przygotowaną w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich do wymaganych dawkach, dawkę należy podawać, otwierając kapsułkę i mieszając jej zawartość z nie więcej niż jedną łyżeczką odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Gorzki smak można ukryć, stosując produkty takie jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy czy polewy do deserów (takie jak sos karmelowy lub nugatowy). Mieszaninę należy wymieszać i podawać pacjentowi w całości. Mieszaninę należy połączyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie zawiesiny Ebilfumin obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie „Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Ebilfumin, kapsułki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/915/003 (pojemnik, 10 kapsułek twardych)
EU/1/14/915/004 (blister, 10 kapsułek twardych)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebifumin 75 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 75 mg oseltamiwiru. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z białego nieprzezroczystego korpusu i mocnego żółtego wieczka z czarnym nadrukiem „OS 75”. Kapsułka ma rozmiar 2.

Kapsułka zawiera biały granulowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

U pacjentów w wieku jednego roku i starszych, u których występują objawy typowe dla grypy, kiedy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy rozpoczyna się je w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów. Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A (patrz punkt 5.1).

Produkt Ebifumin jest wskazany w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2). Lekarz prowadzący, dla dobra dziecka powinien brać pod uwagę patogenność krążącego szczepu i stan zdrowia pacjenta.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.
- Właściwe stosowanie produktu Ebifumin do zapobiegania grypie powinno wynikać z indywidualnej analizy każdego przypadku, uwzględniającej okoliczności i specyfikę populacji wymagającej ochrony. W wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę u osób w wieku jednego roku lub starszych.
- Produkt Ebifumin jest wskazany do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Ebifumin nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Kapsułki twarde produktu Ebilfumin to postaci biorównoważne. Dawkę 75 mg można podać w postaci:

- jednej kapsułki 75 mg lub
- jednej kapsułki 30 mg i jednej kapsułki 45 mg.

Dorośli, młodzież lub niemowlęta i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, patrz punkt 6.6.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

Leczenie: Zalecana dawka doustna dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych to 75 mg oseltamiwiru młodzieży dwa razy na dobę przez 5 dni.

Masa ciała	Zalecana dawka podawana przez 5 dni
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecaną dawką w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych jest 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni.

Masa ciała	Zalecana dawka podawana przez 10 dni
> 40 kg	75 mg jeden raz na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Zalecana dawka do zapobiegania grypie podczas występowania masowych zachorowań w danym środowisku to 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez okres do 6 tygodni.

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych dostępny jest produkt Ebilfumin w postaci kapsułek 30 mg, 45 mg i 75 mg.

Leczenie: Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 5 dni
10 kg do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecana dawka produktu Ebilfumin w profilaktyce po ekspozycji na wirus:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 10 dni
10 kg do 15 kg	30 mg raz na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg raz na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg raz na dobę
> 40 kg	75 mg raz na dobę

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

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku

W przypadku braku odpowiedniej postaci produktu leczniczego preferowane jest użycie produktu przygotowanego w aptece (patrz punkt 6.6).

Leczenie: Podczas pandemii grypy zalecane dawkowanie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku wynosi pomiędzy 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych i bezpieczeństwa, które wykazują, że podanie takiej dawki powoduje uzyskanie u większości pacjentów stężenia osoczowego leku porównywalnego z tym, które było klinicznie skuteczne u starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych udziałem niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu bezpośrednio przed użyciem, patrz punkt 6.6.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka lecznicza
> 60 (ml/min)	75 mg dwa razy na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg dwa razy na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg raz na dobę
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po każdej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg pojedyncza dawka

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis - CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwuru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Zapobieganie grypie: U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka profilaktyczna
> 60 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg raz na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg co drugi dzień
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po co drugiej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg raz w tygodniu

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwuru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 12 lat i młodszych) z niewydolnością nerek, by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Długotrwała profilaktyka grypy sezonowej trwająca do 12 tygodni była oceniana u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli, młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) lub niemowlęta i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Ebilfumin, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Osetamiwir jest skuteczny tylko w przypadku choroby spowodowanej przez wirusy grypy. Nie ma dowodów na skuteczność osetamiwiru w przypadku choroby spowodowanej przez inne czynniki niż wirusy grypy (patrz punkt 5.1).

Osetamiwir nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Podawanie osetamiwiru nie może wpływać na decyzję o stosowaniu u danej osoby corocznego szczepienia przeciw grypie. Ochrona przed grypą trwa jedynie tak długo, jak długo podaje się osetamiwir. Osetamiwir powinno się stosować do leczenia i zapobiegania grypie tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne wskazują, że wirus krąży w danym środowisku. Wykazano, że wrażliwość krążących szczepów wirusa na osetamiwir charakteryzuje się znaczną zmiennością (patrz punkt 5.1). Dlatego lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu osetamiwiru powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na osetamiwir.

Ciężkie schorzenia współistniejące

Nie są dostępne informacje o bezpieczeństwie i skuteczności osetamiwiru u osób ze schorzeniami na tyle ciężkimi lub niestabilnymi, że są uważane za wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania osetamiwiru zarówno w celach leczniczych jak profilaktycznych u pacjentów z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

Choroby serca i (lub) układu oddechowego

Nie ustalono skuteczności osetamiwiru w leczeniu osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego. W tych populacjach nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań między leczeniem osetamiwirem i podawaniem placebo (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenie zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 37 tygodni wieku postmenstrualnego*).

* Czas po między pierwszym dniem ostatniego prawidłowego cyklu menstruacyjnego i dniem oceny, wieku ciążowego plus wieku pourodzeniowego.

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek występującej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych zalecane jest dostosowanie zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 1 roku lub starszych) z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas podawania osetamiwiru pacjentom chorym na grypę, zwłaszcza dzieciom i młodzieży obserwowano występowanie zdarzeń neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u pacjentów, którzy nie przyjmują osetamiwiru. Należy ściśle obserwować pacjentów, czy nie występują u nich zmiany zachowania oraz rozważyć zagrożenia i korzyści z dalszego leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Właściwości farmakokinetyczne oseltamiwiru, takie jak niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od systemów CYP450 i glukuronidazy (patrz punkt 5.2) sugerują, że wystąpienie znaczących klinicznie interakcji lekowych za pośrednictwem tych mechanizmów jest mało prawdopodobne.

Probenecyd

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, przyjmujących jednocześnie probenecyd, nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielenia w cewkach nerkowych, prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ekspozycji na aktywny metabolit oseltamiwiru.

Amoksycylina

Oseltamiwir nie wykazuje interakcji kinetycznych z amoksycyliną, która jest wydalana tą samą drogą, co sugeruje, że interakcje oseltamiwiru zachodzące tą drogą są słabe.

Wydalenie przez nerki

Wystąpienie znaczących klinicznie interakcji, spowodowanych konkurencją o wydzielenie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielenie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir pacjentom przyjmującym jednocześnie wydalane tą samą drogą substancje o wąskim marginesie terapeutycznym (np. chlorpropamid, metotreksat, fenylobutazon).

Dodatkowe informacje

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją ograniczone dane z badań po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z retrospektywnych badań obserwacyjnych. Powyższe dane, w połączeniu z wynikami badań na zwierzętach, nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania na rozwój ciąży, zarodka lub płodu, lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Kobiety w ciąży mogą przyjmować oseltamiwir, po rozważeniu dostępnych danych o bezpieczeństwie, patogenności krążącego szczepu wirusa grypy i choroby zasadniczej u kobiety w ciąży.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczura, oseltamiwir oraz aktywny metabolit są wydzielane w mleku. Dane dotyczące dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące oseltamiwir oraz wydzielenia oseltamiwiru do mleka matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle niskie, że dawka u niemowlęcia karmionego piersią byłaby subterapeutyczna. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, patogenność krążącego wirusa grypy oraz chorobę zasadniczą kobiety karmiącej piersią, można

rozważyć podawanie oseltamiwiru, jeśli istnieją istotne potencjalne korzyści dla matki karmiącej piersią.

Płodność

Dane przedkliniczne nie dowodzą, aby oseltamiwir wywierał wpływ na płodność u kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa oseltamiwiru oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1473 dzieci leczonych oseltamiwirem lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych lub młodzieży i 253, dzieci otrzymujących oseltamiwir lub placebo, lub nieleczonych w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, spośród których 10 otrzymywało oseltamiwir a 8 placebo) otrzymywało oseltamiwir lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych lub młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych reakcji niepożądanych była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu nie spowodowały przerwania terapii oseltamiwirem.

Do rzadkich, ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu oseltamiwiru do obrotu należą: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczkę), obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia neuropsychiatryczne. (Zdarzenia neuropsychiatryczne, patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane są kwalifikowane do odpowiedniej kategorii w tabelach odpowiednio do łącznej analizy danych z badań klinicznych.

Leczenie i zapobieganie grypie u dorosłych i młodzieży:

Tabela 1 przedstawia najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniach dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych lub młodzieży, którym podawano zalecaną dawkę (75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni w ramach leczenia oraz 75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni w ramach profilaktyki).

Profil bezpieczeństwa zgłaszany u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę oseltamiwiru w ramach profilaktyki (75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni) był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia, pomimo dłuższego czasu przyjmowania dawki w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania oseltamiwiru w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (post marketing surveillance)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				pobudzenie, nieprawidłowe zachowanie, niepokój, splątanie urojenia, majaczenie, halucynacje, koszmary senne, samookaleczenie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsensowność	zaburzenia świadomości drgawki	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność		krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoczne zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, gorączka, ból kończyn		

Leczenie i zapobieganie grypie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1473 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). Z tego 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. Grupa 158 dzieci przyjmowała zalecaną dawkę oseltamiwiru raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99), 6-tygodniowym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym pediatrycznym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u pacjentów z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie ucha środkowego		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka		zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)		
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha	zaburzenia błony bębenkowej	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel przekrwienie błony śluzowej nosa	wodnista wydzielina z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza) niestrawność nudności		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry)	
---	--	--	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych:

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, które mogą obejmować halucynacje, majaczenia i nieprawidłowe zachowanie, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w przebiegu zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali oseltamiwir obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (obejmujące objawy, takie jak: zmiany świadomości, splątanie, nieprawidłowe zachowanie, omamy, halucynacje, wzburzenie, niepokój, koszmary senne), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Zdarzenia te występowały oraz ustępowały nagle i szybko a obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział oseltamiwiru w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobą grypopodobną. Do tych przypadków należy piorunujące zapalenie wątroby ze skutkiem śmiertelnym lub niewydolność wątroby.

Inne populacje specjalne

Dzieci i młodzież (niemowlęta w wieku poniżej 1 roku)

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru w leczeniu grypy u niemowląt w wieku poniżej 1 roku, pochodzące z prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych (obejmujących łącznie ponad 2400 niemowląt z tej grupy wiekowej), epidemiologicznej bazy danych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u dzieci w wieku 1 roku i starszych.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych lub młodzieży bez schorzeń współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań grypy, np. pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z przewlekłą chorobą serca lub układu oddechowego). Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy ryzyka był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego u dorosłych lub młodzieży bez schorzeń współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

W 12-tygodniowym badaniu profilaktyki z udziałem 475 pacjentów z obniżoną odpornością, w tym 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat i starszych, profil bezpieczeństwa u 238 pacjentów, którzy przyjmowali oseltamiwir był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki oseltamiwiru.

Dzieci z istniejącą astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez współistniejących schorzeń.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

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

Zdarzenia niepożądane zgłaszane w następstwie przedawkowania były podobne pod względem rodzaju i częstości występowania do tych obserwowanych po zastosowaniu oseltamiwiru w dawkach terapeutycznych, opisanych w punkcie 4.8.

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Dzieci i młodzież

Przedawkowanie zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania oseltamiwiru w postaci zawiesiny doustnej oraz podczas podawania dzieciom produktów zawierających oseltamiwir.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory neuraminidazy, kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prolekiem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Ten aktywny metabolit jest selektywnym inhibitorem enzymów neuraminidazowych wirusa grypy, które są glikoproteinami występującymi na powierzchni wirionu. Aktywność neuraminidazy wirusowej ma istotny wpływ zarówno na wniknięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

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

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

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

Badania kliniczne

Leczenie zakażenia grypą

Oseltamiwir jest skuteczny tylko wobec choroby spowodowanej wirusem grypy. Dlatego przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej

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

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsza: Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę $\geq 37,8$ C, czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze lub poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego czasu trwania choroby o około jeden dzień z 5,2 dnia (95% przedział ufności 4,9 - 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia (95% przedział ufności 4,0 - 4,4 dnia; $p \leq 0,0001$).

Odsetek chorych, u których wystąpiły specyficzne powikłania ze strony dolnych dróg oddechowych (przede wszystkim zapalenie oskrzeli) leczone antybiotykami, zmniejszył się z 12,7% (135/1063) w grupie placebo do 8,6% (116/1350) w grupie leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0012$).

Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka: U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u pacjentów z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego, otrzymujących 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U pacjentów w podeszłym wieku, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami z 19% (52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

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

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) plus kaszel lub katar, 67% pacjentów zakażonych wirusem grypy miało wirusa grypy A, zaś 33% wirusa grypy B. Leczenie oseltamiwirem, rozpoczęte w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, znacząco zmniejszało czas do ustąpienia choroby (definiowanego jako jednoczesny powrót do normalnego stanu zdrowia i aktywności oraz ustąpienie gorączki, kaszlu i kataru) o 1,5 dnia (95% przedział ufności 0,6 - 2,2 dnia; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Oseltamiwir zmniejszał częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego z 26,5% (53/200) w grupie placebo do 16% (29/183) u dzieci leczonych oseltamiwirem ($p = 0,013$).

Drugie badanie objęło 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat, spośród których 53,6% było zakażonych wirusem grypy. W grupie leczonej oseltamiwirem, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. W tej populacji do dnia 6 (ostatni dzień leczenia) wartość FEV₁ wzrosła o 10,8% w grupie leczonej oseltamiwirem w porównaniu do 4,7% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0148$).

Europejska Agencja Leków (EMA) odradza obowiązek dołączania wyników badań oseltamiwiru dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, Stosowanie u dzieci i młodzieży.

Leczenie zakażenia wirusem grypy B: Łącznie 15 % populacji zakażonej wirusem grypy miało wirusa grypy B, odsetek ten w poszczególnych badaniach wynosił od 1 do 33 %. W pojedynczych badaniach

średni czas trwania choroby u pacjentów zakażonych wirusem grypy B nie różnił się znacząco między grupami leczonymi. W celu dokonania analizy zebrano dane 504 osób zakażonych wirusem grypy B, uczestniczących we wszystkich badaniach. Oseltamiwir skracał czas do ustąpienia objawów o 0,7 dnia (95 % przedział ufności 0,1 – 1,6 dnia; $p = 0,022$) i czas trwania gorączki ($\geq 37,8^\circ \text{C}$), kaszlu i kataru o jeden dzień (95 % przedział ufności 0,4 – 1,7 dnia; $p < 0,001$), w porównaniu z placebo.

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności we wszystkich tych badaniach była częstość występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy. Wirulencja podczas epidemii grypy nie jest możliwa do przewidzenia i różni się w zależności od regionu i z sezonu na sezon, dlatego liczba osób, wymagających leczenia (NNT, ang. number needed to treat), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na grypę, jest zmienna.

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

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W populacji tej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników z 20 % (27/136) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 7 % (10/135) w grupie, która otrzymywała leczenie profilaktyczne (redukcja o 62,7 %, [95 % przedział ufności 26,0 - 81,2, $p = 0,0042$]). U domowników będących wskaźnikowymi przypadkami grypy wystąpiło zmniejszenie częstości występowania grypy z 26 % (23/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 11 % (9/84) w grupie, która taka profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5 %, [95 % przedział ufności 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]). Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat wykazała znaczące zmniejszenie występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy z 19 % (21/111) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 7 % (7/104) w grupie stosującej profilaktykę (redukcja o 64,4 %, [95 % przedział ufności 15,8 - 85,0, $p = 0,0188$]). Wśród dzieci, które nie wydzielały wirusa na początku badania, częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy zmniejszyła się z 21 % (15/70) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 4 % (2/47) w grupie, która stosowała leczenie profilaktyczne (redukcja o 80,1 %, [95 % przedział ufności 22,0 - 94,9, $p = 0,0206$]). Wskaźnik NNT dla populacji pediatrycznej wyniósł 9 (95 % przedział ufności 7 - 24) i 8 (95 % przedział ufności 6, górna granica nie była mierzalna) odpowiednio w całej populacji (ITT) i w przypadku kontaktów dzieci z przypadkami wskaźnikowymi grypy (ITTII).

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: W sumarycznej analizie dwóch innych badań, przeprowadzonych na nieszczepionych dorosłych bez innych schorzeń, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu grypy w danym środowisku znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzanych zachorowań na grypę z 25/519 (4,8 %) w grupie otrzymującej placebo do 6/520 (1,2 %) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 76 %; [95 % przedział ufności 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wyniósł 28 (95 % przedział ufności 24 – 50). W badaniu przeprowadzonym na grupie osób w podeszłym wieku,

mieszkających w domach opieki, w którym 80 % uczestników otrzymało szczepienie przeciw grypie w sezonie, w którym prowadzono badanie, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzonych zachorowań na grypę z 12/272 (4,4 %) w grupie przyjmującej placebo do 1/276 (0,4 %) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 92 % [95% przedział ufności 1,5 – 6,6; p = 0,0015]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 25 (95 % przedział ufności 23 – 62).

Profilaktyka grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością, (388 pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszszowych [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego [43 otrzymywało placebo, 44 oseltamiwir], nie prowadzono badania u pacjentów z innymi przypadkami obniżonej odporności), wśród których było 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Głównym punktem końcowym w tym badaniu była częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi, ustalonych na podstawie hodowli wirusa i (lub) czterokrotnego wzrostu poziomu przeciwciał HAI. Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi wynosiła 2,9 % (7/238) w grupie otrzymującej placebo i 2,1 % (5/237) w grupie otrzymującej oseltamiwir (95 % przedział ufności - 2,3 % – 4,1%; p = 0,772).

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny redukcji ryzyka powikłań.

Oporność na oseltamiwir

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę Roche badane było ryzyko pojawienia się szczepów wirusa grypy o zmniejszonej podatności lub otwartej oporności na oseltamiwir. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono obecność wirusa opornego na oseltamiwir, było to przemijające, zwykle następowało usunięcie wirusa i nie obserwowano pogorszenia stanu klinicznego.

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym *	W badaniu genotypowym i fenotypowym *
Dorośli i młodzież	4/1,245 (0,32 %)	5/1,245 (0,4 %)
Dzieci (1-12 lat)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na produkt leczniczy w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych związanych ze stosowaniem oseltamiwiru w profilaktyce poekspozycyjnej (7 dni), w profilaktyce poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (10 dni) i sezonowej profilaktyce grypy (42 dni) u pacjentów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono oporności podczas 12 tygodni badania dotyczącego profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością.

Dane z badań klinicznych i obserwacji: W szczepach wirusów grypy typu A i B izolowanych od pacjentów nieekspozowanych na oseltamiwir wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy podczas leczenia oseltamiwirem wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. U pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u małych dzieci istnieje wyższe ryzyko wystąpienia szczepów wirusa opornych na oseltamiwir podczas leczenia.

Wyizolowane u pacjentów leczonych oseltamiwirem oraz w warunkach laboratoryjnych szczepy wirusa oporne na oseltamiwir zawierały mutacje w N1 i N2 neuraminidazach. Mutacje wykazywały tendencję do bycia specyficznymi dla podtypu wirusa. Od 2007 roku rozpowszechniła się mutacja H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa. Wrażliwość na oseltamiwir i występowanie tego typu szczepów wirusa wydają się różnić pod względem sezonowym i geograficznym. W 2008 roku H275Y wykryto u > 99% krążących izolatów H1N1 grypy w Europie. W 2009 roku wirus grypy H1N1 („świńskiej grypy”) był prawie wyłącznie wrażliwy na oseltamiwir, tylko ze sporadycznymi raportami

dotyczącymi wystąpienia oporności w związku ze stosowaniem zarówno leczniczym, jak i profilaktycznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Wchłanianie

Osetamiwir łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po doustnym podaniu fosforanu osetamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (karboksylanu osetamiwiru). Co najmniej 75 % dawki doustnej dociera do krążenia ogólnego w postaci aktywnego metabolitu. Ekspozycja na prolek wynosi poniżej 5 % w stosunku do aktywnego metabolitu. Stężenie w osoczu zarówno proleku, jak i aktywnego metabolitu jest proporcjonalne do dawki i nie zmienia się pod wpływem podawania produktu jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym średnia objętość dystrybucji karboksylanu osetamiwiru u ludzi wynosi około 23 litrów, co odpowiada objętości płynów pozakomórkowych organizmu. Ponieważ neuraminidaza wykazuje aktywność pozakomórkową, karboksylan osetamiwiru dociera do wszystkich miejsc, gdzie rozprzestrzenia się wirus grypy.

Wiązanie karboksylanu osetamiwiru z białkami ludzkiego osocza jest znikome (około 3 %).

Metabolizm

Osetamiwir jest wydajnie przekształcany do karboksylanu osetamiwiru przez esterazy znajdujące się przede wszystkim w wątrobie. W badaniach *in vitro* wykazano, że ani osetamiwir, ani jego aktywny metabolit, nie są substratami ani inhibitorami głównych izoform cytochromu P450. W badaniach *in vivo* nie znaleziono żadnych koniugatów 2 fazy żadnego z tych dwóch związków.

Eliminacja

Wchłonięty osetamiwir jest eliminowany przede wszystkim (> 90%) poprzez przekształcenie do karboksylanu osetamiwiru. Związek ten nie podlega dalszemu metabolizmowi i jest wydalany z moczem. Maksymalne stężenie karboksylanu osetamiwiru w surowicy obniża się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym u większości badanych od 6 do 10 godzin. Aktywny metabolit jest eliminowany w całości poprzez wydzielenie nerkowe. Klirens nerkowy karboksylanu osetamiwiru (18,8 l/h) przekracza wskaźnik przesączania kłębuszkowego (7,5 l/h), co wskazuje, że poza filtracją kłębkową zachodzi również wydzielanie kanalikowe. Poniżej 20 % znakowanej izotopowo dawki doustnej wydala się z kałem.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku życia dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. W modelach farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/kg dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych (patrz punkt 4.1 i 4.2). Obecnie nie są dostępne dane dotyczące stosowania osetamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze: Farmakokinetykę osetamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych po podaniu dawki jednorazowej u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku do 16 lat. Farmakokinetyka po podaniu dawek wielokrotnych była badana u małej liczby dzieci biorących udział w badaniu skuteczności produktu. Młodsze dzieci eliminowały zarówno prolek, jak i jego

aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg mc. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na karboksylan oseltamiwiru porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwiru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, do farmakokinetyki u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym była u osób w podeszłym wieku (65 do 78 lat) o 25 do 35 % wyższa w porównaniu z dorosłymi w wieku poniżej 65 lat, otrzymującymi porównywalne dawki oseltamiwiru. Okresy półtrwania, obserwowane u pacjentów w podeszłym wieku, były podobne jak u młodych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na produkt leczniczy i tolerancji można stwierdzić, że u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Podawanie 100 mg fosforanu oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni pacjentom z różnego stopnia niewydolnością nerek wykazało, że ekspozycja na karboksylan oseltamiwiru jest odwrotnie proporcjonalna do upośledzenia czynności nerek. Dawkowanie, patrz punkt 4.2.

Niewydolność wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne zebrane na podstawie konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa, toksycznością powtarzanych dawek i genotoksycznością nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Wyniki konwencjonalnych badań na gryzoniach dotyczących karcynogenności wykazały zależną od dawki tendencję do zwiększenia częstości występowania niektórych nowotworów, typowych dla szczepu gryzoni użytego do badań. Rozważając zakresy ekspozycji stosowane w badaniach na gryzoniach i uwzględniając oczekiwaną ekspozycję u ludzi, wyniki te nie zmieniają współczynnika korzyść-ryzyko stosowania oseltamiwiru we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc. na dobę i do 500 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc. na dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc. na dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją niedziałającą niekorzystnie (500 mg/kg mc. na dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20 % ekspozycja matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wynosiłoby odpowiednio około 0,01 mg na dobę i 0,3 mg na dobę.

W „maksymalizującym” teście na świnkach morskich wykazano zdolność oseltamiwiru do podrażnienia skóry. U około 50 % zwierząt poddanych działaniu nieprzetworzonej substancji aktywnej wystąpił rumień. Stwierdzono odwracalne podrażnienie oczu u królika.

Podczas gdy bardzo wysokie, pojedyncze, doustne dawki fosforanu oseltamiwiru aż do najwyższej dawki badanej (1310 mg/kg mc.), nie powodowały reakcji niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Reakcje te obserwowano w

przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano reakcji niepożądanych, również w przypadku leczenia przewlekłego (500 mg/kg mc. na dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon (K-29/32)

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarat

Osłonka kapsułki

Wieczko:

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Korpus:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruku

Szelak szkliwiony – 45 % (20 % estryfikowany)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek 28 %

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece

Okres trwałości 3 tygodnie w temperaturze poniżej 25°C.

Okres trwałości: 6 tygodni w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania zawiesiny przygotowanej w aptece, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVdC/Aluminium lub pojemniki HDPE z zamknięciem LDPE (i pochłaniaczem wilgoci).

Wielkość opakowania: 10 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Produkt przygotowywany bezpośrednio przed użyciem

Gdy oseltamiwir w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej nie jest dostępny
Jeśli nie jest dostępny na rynku oseltamiwir w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Ebilfumin przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie produkt przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie „Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Ebilfumin, kapsułki.

Należy zapewnić strzykawki o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece, jak również na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na strzykawce oznaczone były właściwe objętości.

Przygotowanie roztworu w aptece

6 mg/ml zawiesina przygotowana w aptece z kapsułek

Dorośli, młodzież i niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek

Procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, która zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsułek Ebilfumin 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość zależy od masy ciała pacjenta zgodnie z zaleceniami w poniższej tabeli. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy rozważyć użycie kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Nie uwzględnia strat pomiarowych	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Uwzględnia straty pomiarowe
10 kg do 15 kg	50 ml	60 ml lub 75 ml*
> 15 kg do 23 kg	75 ml	90 ml lub 100 ml*
> 23 kg do 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (lub 150 ml)*

* w zależności od mocy używanych kapsułek

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsulek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsulek Ebilfumin (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 kapsułki (300 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	10 kapsulek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	8 kapsulek (360 mg)	12 kapsulek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsulek (450 mg)	10 kapsulek (450 mg)	15 kapsulek (450 mg)	74 ml
90 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	12 kapsulek (540 mg)	18 kapsulek (540 mg)	89 ml
100 ml	8 kapsulek (600 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	20 kapsulek (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsulek (750 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	25 kapsulek (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 kapsulek (825 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	136 ml

* Dla tej mocy kapsulek brak możliwości kombinacji do uzyskania docelowego stężenia, dlatego należy użyć alternatywnej mocy kapsulek.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/ml zawiesiny z kapsulek Ebilfumin:

1. W szklanej zlewce odpowiedniej wielkości, należy umieścić podaną ilość wody zawierającej benzoosan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący.
2. Otworzyć podaną ilość kapsulek produktu Ebilfumin i przenieść zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do zlewki szklanej z wodą ze środkiem konserwującym.
3. Mieszać przez 2 minuty za pomocą odpowiedniego urządzenia mieszającego. (Uwaga: substancja lecznicza fosforan oseltamiwiru łatwo rozpuszcza się w wodzie. Powstawanie zawiesiny powodują niektóre nierozpuszczalne substancje pomocnicze.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę używając zakrętki uniemożliwiającej otwarcie przez dzieci.
6. Na butelce umieścić etykietę pomocniczą o treści „Przed użyciem lekko wstrząsnąć” (Uwaga: zawiesinę należy delikatnie potrząsać przed podaniem, aby zminimalizować tendencję do powstawania pęcherzyków powietrza).
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki

niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.

8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych

Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę 6 mg/ml	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
10 kg do 15 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę
> 15 do 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dwa razy na dobę	7,5 ml raz na dobę
> 23 do 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dwa razy na dobę	10 ml raz na dobę
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dwa razy na dobę	12,5 ml raz na dobę

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta (zgodnie z powyższą tabelą).

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Ta procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, który zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsulek Ebilfumin 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość jest zależna od masy ciała pacjenta, zgodnie z tabelą poniżej. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy rozważyć użycie kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 10 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Nie uwzględnia strat pomiarowych	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta (ml) Uwzględnia straty pomiarowe
≤ 7 kg	do 40 ml	50 ml
> 7 kg do 10 kg	50 ml	60 ml lub 75 ml*

*W zależności od użytej mocy kapsułki.

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsulek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej.

Liczba kapsulek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsulek Ebilfumin (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	4 kapsułki (180 mg)	6 kapsulek (180 mg)	29,5 ml
50 ml	4 kapsulek (300 mg)	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	10 kapsulek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Należy użyć alternatywnej mocy kapsulek*	8 kapsulek (360 mg)	12 kapsulek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsulek (450 mg)	10 kapsulek (450 mg)	15 kapsulek (450 mg)	74 ml

* Dla tej mocy kapsulek brak możliwości kombinacji do uzyskania docelowego stężenia, dlatego należy użyć alternatywnej mocy kapsulek.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/ml zawiesiny z kapsulek Ebilfumin:

1. W szklanej zlewce odpowiedniej wielkości, należy umieścić podaną ilość wody zawierającej benzoosan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący.
2. Otworzyć podaną ilość kapsulek produktu Ebilfumin i przenieść zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do zlewki szklanej z wodą ze środkiem konserwującym.
3. Mieszać przez 2 minuty za pomocą odpowiedniego urządzenia mieszającego. (Uwaga: substancja lecznicza fosforan oseltamiwiru łatwo rozpuszcza się w wodzie. Powstawanie zawiesiny powodują niektóre nierozpuszczalne substancje pomocnicze.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę używając zakrętki uniemożliwiającej otwarcie przez dzieci.
6. Na butelce umieścić etykietę pomocniczą o treści „Przed użyciem lekko wstrząsnąć” (Uwaga: (Uwaga: zawiesinę należy delikatnie potrząsać przed podaniem, aby zminimalizować tendencję do powstawania pęcherzyków powietrza).
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 0 do 30 dnia życia (poniżej 1 miesiąca)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0.1 ml)
3 kg	6 mg	1,0 ml	1,0 ml dwa razy na dobę	1,0 ml raz na dobę	1,0 ml (lub 2,0 ml)
3,5 kg	7 mg	1,2 ml	1,2 ml dwa razy na dobę	1,2 ml raz na dobę	2,0 ml
4 kg	8 mg	1,3 ml	1,3 ml dwa razy na dobę	1,3 ml raz na dobę	2,0 ml
4,5 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dwa razy na dobę	1,5 ml raz na dobę	2,0 ml

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 31 dni do 90 dni (więcej niż 1 do 3 miesięcy)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0,1ml)
4 kg	10 mg	1,7 ml	1,7 ml dwa razy na dobę	1,7 ml raz na dobę	2,0 ml (lub 3,0 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,9 ml	1,9 ml dwa razy na dobę	1,9 ml raz na dobę	2,0 ml (lub 3,0 ml)
5 kg	12,5 mg	2,1 ml	2,1 ml dwa razy na dobę	2,1 ml raz na dobę	3,0 ml
5,5 kg	13,75 mg	2,3 ml	2,3 ml dwa razy na dobę	2,3 ml raz na dobę	3,0 ml
6 kg	15 mg	2,50 ml	2,50 ml dwa razy na dobę	2,50 ml raz na dobę	3,0 ml
6,5 kg	16,25 mg	2,7 ml	2,7 ml dwa razy na dobę	2,7 ml raz na dobę	3,0 ml

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Ebilfumin w aptece dla niemowląt w wieku od 91 dni do 365 dni (więcej niż 3 miesiące do 12 miesięcy)

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)	Objętość dozownika jakiego należy użyć (z podziałką 0,1ml)
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dwa razy na dobę	3,0 ml raz na dobę	3,0 ml (lub 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dwa razy na dobę	3,3 ml raz na dobę	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dwa razy na dobę	3,5 ml raz na dobę	5,0 ml

7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dwa razy na dobę	3,8 ml raz na dobę	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dwa razy na dobę	4 ml raz na dobę	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dwa razy na dobę	4,3 ml raz na dobę	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dwa razy na dobę	4,5 ml raz na dobę	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dwa razy na dobę	4,8 ml raz na dobę	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę	5,0 ml

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta.

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Przygotowanie w domu

Jeśli nie jest dostępny na rynku komercyjnie wyprodukowany oseltamiwir w postaci zawiesiny doustnej, można użyć zawiesiny przygotowanej w aptece z kapsułek Ebilfumin (szczegółowe instrukcje przedstawiono powyżej). Jeśli zawiesina przygotowywana w aptece także nie jest dostępna, można przygotowywać zawiesinę Ebilfumin w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się zawiesinę przygotowaną w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich do wymaganych dawkach, dawkę należy podawać, otwierając kapsułkę i mieszając jej zawartość z nie więcej niż jedną łyżeczką odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Gorzki smak można ukryć, stosując produkty takie jak: woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy czy polewy do deserów (takie jak sos karmelowy lub nugatowy). Mieszaninę należy wymieszać i podawać pacjentowi w całości. Mieszaninę należy połknąć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie zawiesiny Ebilfumin obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie „Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Ebilfumin, kapsułki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/915/005 (blister, 10 kapsulek twardych)

EU/1/14/915/006 (pojemnik, 10 kapsulek twardych)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Actavis ehf.
Reykjavíkurvegur 78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

W chwili przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagane składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu. Jeżeli jednak produkt znajduje się w wykazie unijnych dat referencyjnych (EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków, podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta na pojemnik HDPE na tabletki, pudełko kartonowe na pojemnik na tabletki i pudełko kartonowe na blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebilfumin 30 mg kapsułki twarde

Oseltamiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda twarda kapsułka zawiera fosforan oseltamiwiru, co odpowiada 30 mg oseltamiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/915/001 (blister, 10 kapsulek twardych)
EU/1/14/915/002 (pojemnik, 10 kapsulek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebilfumin 30 mg [tylko na pudełko kartonowe]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebilfumin 30 mg kapsułki twarde

Oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na pojemnik HDPE na tabletki, pudełko kartonowe na pojemnik na tabletki i pudełko kartonowe na blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebilfumin 45 mg kapsułki twarde

Oseltamiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda twarda kapsułka zawiera fosforan oseltamiwiru, co odpowiada 45 mg oseltamiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/915/003 (pojemnik, 10 kapsulek twardych)
EU/1/14/915/004 (blister, 10 kapsulek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebilfumin 45 mg [tylko na pudełko kartonowe]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebilfumin 45 mg kapsułki twarde

Oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta na pojemnik HDPE na tabletki, pudełko kartonowe na pojemnik na tabletki i pudełko kartonowe na blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebilfumin 75 mg kapsułki twarde

Oseltamiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda twarda kapsułka zawiera fosforan oseltamiwiru, co odpowiada 75 mg oseltamiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/915/005 (blister, 10 kapsulek twardych)
EU/1/14/915/006 (pojemnik, 10 kapsulek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ebilfumin 75 mg [tylko na pudełko kartonowe]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebilfumin 75 mg kapsułki twarde

Oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ebifumin 30 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ebifumin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ebifumin
3. Jak stosować lek Ebifumin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać leku Ebifumin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ebifumin i w jakim celu się go stosuje

Lek Ebifumin jest na ogół stosowany u pacjentów dorosłych, młodzieży, niemowląt i dzieci w wieku 1 roku i starszych

- Ebifumin został przepisany w celu **leczenia grypy**. Może być stosowany, gdy wystąpią objawy grypy oraz wiadomo, że wirus grypy krąży w środowisku.
- Ebifumin może zostać także przepisany w celu **zapobiegania grypie**, w indywidualnym przypadku, jeśli na przykład pacjent miał kontakt z osobą chorą na grypę.
- Ebifumin może być przepisany jako **leczenie zapobiegawcze** w wyjątkowych przypadkach, na przykład, gdy szczepionka przeciw grypie sezonowej nie zapewnia wystarczającej ochrony i gdy panuje pandemia grypy (globalna epidemia grypy).

W czasie pandemii grypy, Ebifumin może być również stosowany w leczeniu lub zapobieganiu grypie u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Lekarze powinni podjąć decyzje, czy stosować Ebifumin u dzieci w tym wieku, na podstawie stopnia ciężkości choroby spowodowanej przez wirus grypy i stan zdrowia dziecka, aby upewnić się, że dziecko odniesie korzyści z zastosowania leku.

Ebifumin zawiera oseltamiwir, który należy do grupy leków zwanych *inhibitorami neuraminidazy*. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie. Pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.

Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem. Objawy grypy często obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wodnistą wydzielinę lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez inne infekcje. Prawdziwe zakażenie grypą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (*epidemii*), kiedy to wirusy grypy rozprzestrzeniają się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy grypopodobne są na ogół wynikiem innych rodzajów zakażenia lub innej choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ebifumin

Kiedy nie przyjmować leku Ebilfumin

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na oseltamiwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli dotyczy to pacjenta, **należy porozmawiać z lekarzem. Nie przyjmować leku Ebilfumin.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ebilfumin należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Przed przyjęciem leku Ebilfumin, należy się upewnić, że lekarz, który przepisał lek wie

- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki**
- jeśli pacjent **choruje na nerki**. Jeśli tak, może być potrzebna zmiana dawki.
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby**, które mogą wymagać natychmiastowego leczenia w szpitalu
- jeśli **układ odpornościowy** pacjenta nie działa prawidłowo
- jeśli pacjent choruje na przewlekłą **chorobę serca** lub **chorobę układu oddechowego**.

Podczas leczenia lekiem Ebilfumin, **należy niezwłocznie poinformować lekarza**

- jeśli pacjent zauważy zmiany w zachowaniu lub nastroju (*zdarzenia neuropsychiatryczne*), zwłaszcza u dzieci i młodzieży. Mogą to być objawy rzadkich, ale poważnych działań niepożądanych.

Ebilfumin nie jest szczepionką przeciw grypie

Ebilfumin nie jest szczepionką: służy do leczenia zakażenia lub zapobiegania rozprzestrzenianiu się wirusa grypy. Szczepionka dostarcza przeciwciał przeciwko wirusowi. Ebilfumin nie zmienia skuteczności szczepienia przeciw grypie i lekarz może przepisać pacjentowi oba produkty.

Lek Ebilfumin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty. Następujące leki są szczególnie ważne:

- chlorpropamid (stosowany w leczeniu cukrzycy)
- metotreksat (stosowany w leczeniu np. reumatoidalnego zapalenia stawów)
- fenylobutazon (stosowany w leczeniu bólu i stanów zapalnych)
- probenecyd (stosowany w leczeniu dny moczanowej)

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, musi poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy Ebilfumin jest odpowiednim lekiem.

Wpływ Ebilfumin na niemowlęta karmione piersią nie jest znany. Pacjentka musi poinformować lekarza, jeśli karmi dziecko piersią tak, aby lekarz mógł zdecydować, czy Ebilfumin jest odpowiednim lekiem.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ebilfumin nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Ebilfumin

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ebilfumin należy przyjąć jak najszybciej, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia

objawów grypy.

Zalecane dawki

W celu leczenia grypy należy przyjmować dwie dawki na dobę. Zazwyczaj najlepiej przyjąć jedną dawkę rano i jedną wieczorem. **Ważne jest, żeby ukończyć cały 5-dniowy cykl leczenia** nawet, jeśli samopoczucie pacjenta ulegnie szybkiej poprawie.

W celu zapobiegania grypie lub po kontakcie z osobą zarażoną należy przyjmować jedną dawkę na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano podczas śniadania.

W szczególnych sytuacjach, takich jak rozpowszechnianie się grypy lub w przypadku, gdy pacjent ma osłabiony układ odpornościowy, leczenie potrwa do 6 tygodni lub 12 tygodni.

Zawiesina doustna może zostać przygotowana i stosowana przez osoby, które mają trudności z polykaniem kapsułek. Pacjent musi zastosować ilość zawiesiny doustnej przepisanej przez lekarza. **Zalecana dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta.**

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsi

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
40 kg lub więcej	75 mg dwa razy na dobę	75 mg raz na dobę

Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
10 do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg raz na dobę
Ponad 15 kg i maksymalnie 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg raz na dobę
Ponad 23 kg i maksymalnie 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg raz na dobę
Ponad 40 kg	75 mg dwa razy na dobę	75 mg raz na dobę

Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Decyzja o podaniu leku Ebilfumin niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące niemowląt w wieku poniżej 2 lat i brak jest danych dotyczących niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Masa ciała, wiek	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
3 kg do 4,5 kg mniej niż 1 miesiąc	2 mg/kg mc., dwa razy na dobę	2 mg/kg mc., raz na dobę
4 kg do 6,5 kg 1 do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
6 kg do powyżej 10 kg 3 do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę	3 mg/kg mc. raz na dobę

mg/kg mc.= mg na każdy kilogram masy ciała niemowlęcia. Na przykład, jeżeli 6-miesięczne niemowlę waży 8 kg, dawka wynosi
 $8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg na kg} = 24 \text{ mg}$

Sposób podawania

Kapsułki należy popijać wodą. Kapsułek nie wolno łamać ani rozgryzać.

Ebilfumin można przyjmować z posiłkiem lub bez niego, chociaż przyjmowanie leku z posiłkiem zmniejsza ryzyko wystąpienia nudności lub wymiotów.

Pacjenci, którzy mają problemy z przyjmowaniem kapsułek mogą stosować postacie płynne tego leku (*zawiesina doustna*). Jeśli pacjent potrzebuje zawiesiny doustnej, a nie jest ona dostępna, pacjent może przygotować postać płynną leku Ebilfumin z dostępnych kapsułek. **Patrz** instrukcja *Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu*.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ebilfumin.

Należy zaprzestać przyjmowania leku Ebilfumin i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W większości przypadków przedawkowania nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych. Jeśli je zgłaszano to były one podobne do działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu zalecanych dawek, jak opisano w punkcie 4.

Przedawkowanie zgłaszano częściej po podaniu oseltamiwiru dzieciom niż dorosłym i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania płynnej postaci leku Ebilfumin dla dzieci oraz podczas podawania dzieciom leku Ebilfumin w postaci kapsułek lub płynu.

Pominięcie przyjęcia leku Ebilfumin

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie stosowania leku Ebilfumin

Nie ma żadnych działań niepożądanych, jeśli przyjmowanie leku Ebilfumin zostało przerwane. Jeśli jednak przerwanie przyjmowania Ebilfumin nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić. Zawsze należy ukończyć leczenie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przyczyną wielu z niżej wymienionych działań niepożądanych może być również grypa.

Następujące poważne działania niepożądane były zgłaszane rzadko po dopuszczeniu oseltamiwiru do obrotu:

- Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne: ciężkie reakcje alergiczne przebiegające z obrzękiem twarzy i skóry, swędząca wysypka, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem
- Zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczka): zażółcenie skóry i białek oczu, zmiana koloru stolca, zmiany w zachowaniu
- Obrzęk naczynioruchowy: pojawiający się nagle znaczny obrzęk skóry zlokalizowany głównie w okolicy głowy i szyi, obejmujący także oczy i język, przebiegający z trudnościami w oddychaniu
- Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka: złożona, mogąca być zagrożeniem dla życia reakcja alergiczna, ciężkie stany zapalne zewnętrznych, a nawet wewnętrznych warstw skóry, rozpoczynające się gorączką, bólem gardła i zmęczeniem, wysypki skórne, przechodzące w pęcherze, łuszczenie się, złuszczenie dużych obszarów skóry, którym mogą towarzyszyć trudności z oddychaniem i niskie ciśnienie krwi
- Krwawienie z przewodu pokarmowego: przedłużone krwawienie z jelita grubego lub krwiopłucie
- Zaburzenia neuropsychiatryczne, jak opisano poniżej.

W razie zauważenia któregokolwiek z tych objawów, należy natychmiast wezwać pomoc lekarską.

Najczęściej (bardzo często i często) zgłaszane działania niepożądane leku Ebilfumin to: nudności,

wymioty, ból żołądka, niestrawność, ból głowy i ból. Takie objawy występują najczęściej tylko po pierwszej dawce leku i zwykle ustępują, w trakcie dalszego zażywania leku. Częstość tych działań niepożądanych zmniejsza się, jeśli przyjmuje się lek razem z pożywieniem.

Rzadko występujące, lecz poważne działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić się do lekarza

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

Podczas leczenia oseltamiwirem zgłaszano rzadkie przypadki, które obejmowały

- drgawki i majaczenia, w tym przypadki zmian świadomości
- zmieszanie, nienormalne zachowania
- omamy, halucynacje, poruszenie, niepokój, koszmary

Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. W sporadycznych przypadkach bywały one przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Podobne zdarzenia neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na gripę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

- Pacjentów, zwłaszcza dzieci i młodzież, należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich zmiany zachowania opisane powyżej.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób młodych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsi

Bardzo często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy
- nudności.

Często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie oskrzeli
- wirus opryszczki
- kaszel
- zawroty głowy
- gorączka
- ból
- ból kończyn
- wodnista wydzielina z nosa
- trudności ze spaniem
- ból gardła
- ból żołądka
- zmęczenie
- uczucie pełności w nadbrzuszu
- zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa, gardła i zatok)
- rozstrój żołądka
- wymioty.

Niezbyst często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- reakcje alergiczne
- zmieniony poziom świadomości
- drgawki
- zaburzenia rytmu serca
- łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- reakcje skórne (zapalenie skóry, zaczerwieniona i swędząca wysypka, łuszczenie się skóry).

Rzadko występujące działania niepożądane

(mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- zaburzenia widzenia.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Bardzo często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- kaszel
- przekrwienie błony śluzowej nosa
- wymioty.

Często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie spojówek (czerwone oczy i wydzielina lub ból w oku)
- zapalenie ucha i inne choroby uszu
- ból głowy
- nudności
- wodnista wydzielina z nosa
- ból żołądka
- uczucie pełności w nadbrzuszu
- niestrawność.

Niezbyt często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- zapalenie skóry
- zaburzenia błony bębenkowej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Odnotowane działania niepożądane u niemowląt w wieku od 1 do 12 miesięcy są podobne do działań niepożądanych obserwowanych u dzieci starszych (w wieku 1 roku lub starszych).

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca

Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Jednak,

- **jeśli pacjent lub jego dziecko wielokrotnie wymiotuje**, lub
- **jeśli objawy grypy nasilą się lub nadal utrzymuje się gorączka należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ebilfumin

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ebilfumin

- Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru w ilości równoważnej 30 mg oseltamiwiru.
- Pozostałe składniki to:
zawartość kapsulek: skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej), talk, powidon (K-29/32), kroskarmeloza sodowa, sodu stearylofumarany;
osłonka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek żółty (E 172) i tytanu dwutlenek (E 171);
tusze nadruku: szelak szkliwiony – 45 % (20 % estryfikowany), żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy (E 1520), amoniaku wodorotlenek 28 % (E 527).

Jak wygląda lek Ebilfumin i co zawiera opakowanie

Kapsułka twarda składa się z mocnego żółtego korpusu i wieczka z czarnym nadrukiem „OS 30”. Kapsułka ma rozmiar 4.

Ebilfumin 30 mg kapsułki twarde są dostępne w blistrach lub pojemnikach na tabletki zawierających 10 kapsulek.

Podmiot odpowiedzialny

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

Wytwórca

Actavis ehf.
Reykjavíkurvegur 78,
IS-220 Hafnarfjörður
Islandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Lietuva

UAB “Actavis Baltics”
Tel: +370 5 260 9615

България

Актавис ЕАД
Тел.: + 359 2 9321 680

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Magyarország

Actavis Hungary Kft
Tel.: +36 1 501 7001

Danmark

Actavis A/S

Malta

Actavis Ltd.

Tlf: +45 72 22 30 00

Tel: + 35621693533

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: + 30 210 5401500

Österreich

Actavis GmbH
Tel: + 43 (0)662 435 235 00

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel: (+48 22) 512 29 00

France

Actavis France
Tél: + 33 4 72 72 60 72

Portugal

Actavis A/S Sucursal
Tel: + 351 21 722 06 50

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

România

Actavis SRL
Tel: + 40 21 318 17 77

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: + 353 (0)21 4619040

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354-550 3300

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Italia

Actavis Italy S.p.A.
Tel: +39 0331 583111

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Sverige

Actavis AB
Tel: + 46 8 13 63 70

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje dla użytkownika

Dla pacjentów, którzy mają problemy z przyjmowaniem kapsułek, w tym dla małych dzieci, może być dostępna postać płynna leku.

Jeśli pacjent potrzebuje leku w postaci płynnej, a nie jest ten lek dostępny, zawiesina doustna może zostać przygotowana z kapsułek leku Ebilfumin (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*). Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zalecany jest produkt przygotowany w aptece.

Jeśli przygotowanie w aptece nie jest możliwe, pacjent może przygotować w zawiesinę leku Ebilfumin z dostępnych kapsułek.

Dawka jest taka sama w leczeniu i zapobieganiu grypie. Różnica polega na tym jak często lek jest podawany.

Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu

- **Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich dawkach** (np. dawka 30 mg lub 60 mg), należy otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z nie więcej niż jedną łyżeczką odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Taka dawka jest na ogół odpowiednia dla dzieci powyżej 1 roku. **Patrz górny zestaw instrukcji.**
- **Jeśli potrzebne są mniejsze dawki**, przygotowanie zawiesiny z kapsułek leku Ebilfumin obejmuje dodatkowe czynności. Dawka jest odpowiednia dla młodszych dzieci i niemowląt, które zwykle wymagają dawki Ebilfumin mniejszej niż 30 mg. **Patrz dolny zestaw instrukcji.**

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Do przygotowania dawki 30 mg lub 60 mg, potrzebne są:

- **Jedna kapsułka lub dwie kapsułki leku Ebilfumin 30 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Jedna mała miseczka**
- **Łyżeczka od herbaty (łyżka o pojemności 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodkie jedzenie** w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.
Na przykład: syrop czekoladowy lub syrop wiśniowy i polewy do deserów, takie jak: sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem, w tym celu należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Sprawdzić czy dawka jest właściwa

W celu ustalenia właściwej dawki, należy odnaleźć masę ciała pacjenta w lewej kolumnie tabeli. Następnie należy sprawdzić w prawej kolumnie liczbę kapsułek potrzebną do podania jednej dawki. Ilość jest taka sama w leczeniu i zapobieganiu grypie.

Do przygotowania dawki 30 mg i 60 mg należy używać wyłącznie kapsułek 30 mg. Nie należy podejmować przygotowania dawki 45 mg lub 75 mg używając zawartości kapsułki 30 mg. W takim przypadku należy użyć kapsułki o odpowiedniej wielkości.

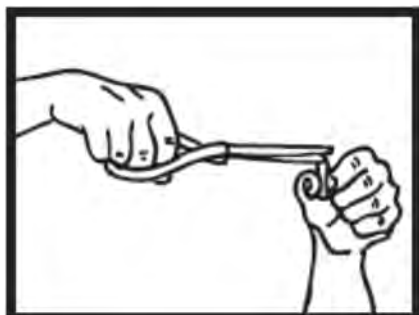
Masa ciała	Dawka leku Ebilfumin	Liczba kapsułek
Maksymalnie 15 kg	30 mg	1 kapsułka
15 kg do maksymalnie 23 kg	45 mg	Nie używać kapsułek 30 mg

od 23 kg do maksymalnie 40 kg	60 mg	2 kapsułki
----------------------------------	-------	------------

Krok 2: Wsypać cały proszek do miseczki.

Trzymać **kapsułkę 30 mg** pionowo nad miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Wsypać cały proszek do miski.

Otworzyć drugą kapsułkę, jeśli potrzebna jest dawka 60 mg. Wsypać cały proszek do miseczki. Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



Krok 3: Osłodzić zawiesinę i podać ją pacjentowi

Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu - nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty - do proszku wsypanego do miseczki.

To zneutralizuje gorzki smak proszku Ebilfumin.

Dobrze wymieszać mieszaninę.



Natychmiast **podać całą zawartość** miseczki pacjentowi.

Jeśli w miseczce pozostaną resztki mieszaniny, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałość.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Dzieci w wieku poniżej 1 roku

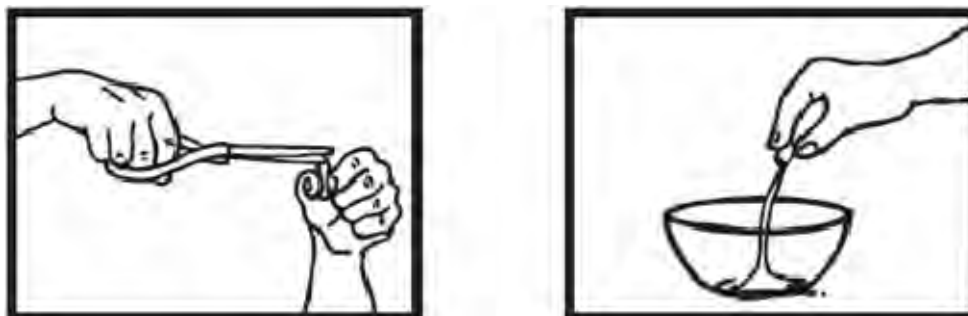
Do przygotowania pojedynczych dawek potrzebne są:

- **Jedna kapsułka leku Ebilfumin 30 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Dwie małe miseczki** (używać osobnej pary miseczek dla każdego dziecka)
- **Jeden duży dozownik doustny** do pomiaru ilości wody – dozownik 5 ml lub 10 ml
- **Jeden mały dozownik doustny** z podziałką 0,1 ml do podania dawki
- **Łyżeczka od herbaty** (łyżka o pojemności 5 ml)
- **Woda**
- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku zawiesiny Ebilfumin.
Na przykład: syrop czekoladowy lub syrop wiśniowy i polewy do deserów, takie jak: sos

karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem, w tym celu należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Wsypać cały proszek do miseczki.

Trzymać **kapsułkę 30 mg** pionowo nad jedną miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu. Wsypać cały proszek do miski, niezależnie od przygotowywanej dawki. Ilość jest taka sama bez względu na to czy pacjent leczy grypę czy zapobiega grypie.



Krok 2: Dodać wody w celu rozpuszczenia leku

Zastosować większy dozownik w celu pobrania **5 ml wody**.

Dodać wodę do proszku w miseczce.



Mieszać mieszankę przez około 2 minuty łyżeczką do herbaty.



Nie należy się przejmować, jeśli proszek się nie rozpuści w całości. nierozpuszczony proszek jest nieaktywnym składnikiem.

Krok 3: Dostosować dawkę do wieku i masy ciała dziecka

Odnaleźć tabelę właściwą dla wieku dziecka.

Odnaleźć masę ciała dziecka w lewej kolumnie tabeli.

Prawa kolumna tabeli pokazuje ile zawiesiny trzeba pobrać.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
3 kg	1,0 ml
3,5 kg	1,2 ml
4 kg	1,3 ml
4,5 kg	1,5 ml

Niemowlęta w wieku od 1 do 3 miesięcy

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
4 kg	1,7 ml
4,5 kg	1,9 ml
5 kg	2,1 ml
5,5 kg	2,3 ml
6 kg	2,5 ml
6,5 kg	2,7 ml

Niemowlęta od 3 do 12 miesięcy

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg i więcej	5,0 ml

Krok 4: Pobrać zawiesinę do dozownika.

Należy upewnić się, że używany jest dozownik o właściwej objętości.

Pobrać właściwą ilość zawiesiny z pierwszej miseczki.

Pobierać zawiesinę ostrożnie tak, aby nie zawierała pęcherzyków powietrza.

Delikatnie wycisnąć mieszaninę z dozownika do drugiej miseczki.



Krok 5: Osłodzić zawiesinę i podać zawiesinę dziecku

Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu - nie więcej niż jedną łyżeczkę - do drugiej miseczki.

To zneutralizuje gorzki smak zawiesiny Ebilfumin.

Dobrze wymieszać słodki pokarm z zawiesiną Ebilfumin.



Natychmiast **podać całą zawartość** drugiej miseczki (zawiesina Ebilfumin ze słodkim produktem) dziecku.

Jeśli cokolwiek pozostanie w drugiej miseczce, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać dziecku do spożycia pozostałą mieszaninę. W przypadku dzieci niezdolnych do picia z miski, do podania pozostałej mieszaniny należy użyć łyżeczki lub butelki do karmienia dzieci

Podać dziecku coś do picia.

Wyrzucić całą niez użytą zawiesinę, która pozostała w pierwszej miseczce.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Pacjenci, którzy nie są w stanie polykać kapsulek: jeśli nie jest dostępny na rynku komercyjnie produkowany oseltamiwir w postaci proszku do przygotowywania zawiesiny doustnej, pacjenci mogą otrzymywać odpowiednie dawki leku Ebilfumin przygotowywanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nieprzygotowany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 6.6 ChPL dla produktu Ebilfumin, kapsułki.

Należy zapewnić **doustne dozowniki** (strzykawkę doustną) o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece, jak również na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na dozownikach oznaczone były właściwe objętości. Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych dozowników w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mieszaniny leku Ebilfumin z wodą. W celu odmierzenia 5,0 ml wody należy użyć dozowników o pojemności 5 ml lub 10 ml.

Należy sprawdzić poniżej odpowiednią pojemność dozownika, jaki powinien być użyty, aby pobrać właściwą objętość zawiesiny doustnej leku Ebilfumin (6 mg/ml).

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca:

Dawka Ebilfumin	Objętość zawiesiny Ebilfumin	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
6 mg	1,0 ml	1,0 ml (lub 2,0 ml)
7 mg	1,2 ml	2,0 ml
8 mg	1,3 ml	2,0 ml
9 mg	1,5 ml	2,0 ml

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku:

Dawka Ebilfumin	Objętość zawiesiny Ebilfumin	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (lub 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ebilfumin 45 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ebilfumin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ebilfumin
3. Jak stosować lek Ebilfumin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać leku Ebilfumin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ebilfumin i w jakim celu się go stosuje

Lek Ebilfumin jest na ogół stosowany u pacjentów dorosłych, młodzieży, niemowląt i dzieci w wieku 1 roku i starszych

- Ebilfumin został przepisany w celu **leczenia grypy**. Może być stosowany, gdy wystąpią objawy grypy oraz wiadomo, że wirus grypy krąży w środowisku.
- Ebilfumin może zostać także przepisany w celu **zapobiegania grypie**, w indywidualnym przypadku, jeśli na przykład pacjent miał kontakt z osobą chorą na grypę.
- Ebilfumin może być przepisany jako **leczenie zapobiegawcze** w wyjątkowych przypadkach, na przykład, gdy szczepionka przeciw grypie sezonowej nie zapewnia wystarczającej ochrony i gdy panuje pandemia grypy (globalna epidemia grypy).

W czasie pandemii grypy, Ebilfumin może być również stosowany w leczeniu lub zapobieganiu grypie u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Lekarze powinni podjąć decyzje, czy stosować Ebilfumin u dzieci w tym wieku, na podstawie stopnia ciężkości choroby spowodowanej przez wirus grypy i stan zdrowia dziecka, aby upewnić się, że dziecko odniesie korzyści z zastosowania leku.

Ebilfumin zawiera oseltamiwir, który należy do grupy leków zwanych *inhibitorami neuraminidazy*. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie. Pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.

Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem. Objawy grypy często obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wodnistą wydzielinę lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez inne infekcje. Prawdziwe zakażenie grypą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (*epidemii*), kiedy to wirusy grypy rozprzestrzeniają się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy grypopodobne są na ogół wynikiem innych rodzajów zakażenia lub innej choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ebilfumin

Kiedy nie przyjmować leku Ebilfumin

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na oseltamiwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli dotyczy to pacjenta, **należy porozmawiać z lekarzem. Nie przyjmować leku Ebilfumin.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ebilfumin należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Przed przyjęciem leku Ebilfumin, należy się upewnić, że lekarz, który przepisał lek wie

- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki**
- jeśli pacjent **choruje na nerki**. Jeśli tak, może być potrzebna zmiana dawki.
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby**, które mogą wymagać natychmiastowego leczenia w szpitalu
- jeśli **układ odpornościowy** pacjenta nie działa prawidłowo
- jeśli pacjent choruje na przewlekłą **chorobę serca** lub **chorobę układu oddechowego**.

Podczas leczenia lekiem Ebilfumin, **należy niezwłocznie poinformować lekarza**

- jeśli pacjent zauważy zmiany w zachowaniu lub nastroju (*zdarzenia neuropsychiatryczne*), zwłaszcza u dzieci i młodzieży. Mogą to być objawy rzadkich, ale poważnych działań niepożądanych.

Ebilfumin nie jest szczepionką przeciw grypie

Ebilfumin nie jest szczepionką: służy do leczenia zakażenia lub zapobiegania rozprzestrzenianiu się wirusa grypy. Szczepionka dostarcza przeciwciał przeciwko wirusowi. Ebilfumin nie zmienia skuteczności szczepienia przeciw grypie i lekarz może przepisać pacjentowi oba produkty.

Lek Ebilfumin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty. Następujące leki są szczególnie ważne:

- chlorpropamid (stosowany w leczeniu cukrzycy)
- metotreksat (stosowany w leczeniu np. reumatoidalnego zapalenia stawów)
- fenylobutazon (stosowany w leczeniu bólu i stanów zapalnych)
- probenecyd (stosowany w leczeniu dny moczanowej)

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, musi poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy Ebilfumin jest odpowiednim lekiem.

Wpływ Ebilfumin na niemowlęta karmione piersią nie jest znany. Pacjentka musi poinformować lekarza, jeśli karmi dziecko piersią tak, aby lekarz mógł zdecydować, czy Ebilfumin jest odpowiednim lekiem.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ebilfumin nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Ebilfumin

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ebilfumin należy przyjąć jak najszybciej, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia

objawów grypy.

Zalecane dawki

W celu leczenia grypy należy przyjmować dwie dawki na dobę. Zazwyczaj najlepiej przyjąć jedną dawkę rano i jedną wieczorem. **Ważne jest, żeby ukończyć cały 5-dniowy cykl leczenia** nawet, jeśli samopoczucie pacjenta ulegnie szybkiej poprawie.

W celu zapobiegania grypie lub po kontakcie z osobą zarażoną należy przyjmować jedną dawkę na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano podczas śniadania.

W szczególnych sytuacjach, takich jak rozpowszechnianie się grypy lub w przypadku, gdy pacjent ma osłabiony układ odpornościowy, leczenie potrwa do 6 tygodni lub 12 tygodni.

Zawiesina doustna może zostać przygotowana i stosowana przez osoby, które mają trudności z polykaniem kapsułek. Pacjent musi zastosować ilość zawiesiny doustnej przepisanej przez lekarza. **Zalecana dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta.**

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsi

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
40 kg lub więcej	75 mg dwa razy na dobę	75 mg raz na dobę

Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
10 do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg raz na dobę
Ponad 15 kg i maksymalnie 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg raz na dobę
Ponad 23 kg i maksymalnie 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg raz na dobę
Ponad 40 kg	75 mg dwa razy na dobę	75 mg raz na dobę

Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Decyzja o podaniu leku Ebilfumin niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące niemowląt w wieku poniżej 2 lat i brak jest danych dotyczących niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Masa ciała, wiek	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
3 kg do 4,5 kg mniej niż 1 miesiąc	2 mg/kg mc., dwa razy na dobę	2 mg/kg mc., raz na dobę
4 kg do 6,5 kg 1 do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
6 kg do powyżej 10 kg 3 do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę	3 mg/kg mc. raz na dobę

mg/kg mc.= mg na każdy kilogram masy ciała niemowlęcia. Na przykład, jeżeli 6-miesięczne niemowlę waży 8 kg, dawka wynosi 8 kg x 3 mg na kg=24 mg

Sposób podawania

Kapsułki należy popijać wodą. Kapsulek nie wolno łamać ani rozgryzać.

Ebilfumin można przyjmować z posiłkiem lub bez niego, chociaż przyjmowanie leku z posiłkiem zmniejsza ryzyko wystąpienia nudności lub wymiotów.

Pacjenci, którzy mają problemy z przyjmowaniem kapsulek mogą stosować postacie płynne tego leku (*zawiesina doustna*). Jeśli pacjent potrzebuje zawiesiny doustnej, a nie jest ona dostępna, pacjent może przygotować postać płynną leku Ebilfumin z dostępnych kapsulek. **Patrz** instrukcja *Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu*.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ebilfumin

Należy zaprzestać przyjmowania leku Ebilfumin i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W większości przypadków przedawkowania nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych. Jeśli je zgłaszano to były one podobne do działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu zalecanych dawek, jak opisano w punkcie 4.

Przedawkowanie zgłaszano częściej po podaniu oseltamiwiru dzieciom niż dorosłym i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania płynnej postaci leku Ebilfumin dla dzieci oraz podczas podawania dzieciom leku Ebilfumin w postaci kapsulek lub płynu.

Pominięcie przyjęcia leku Ebilfumin

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie stosowania leku Ebilfumin

Nie ma żadnych działań niepożądanych, jeśli przyjmowanie leku Ebilfumin zostało przerwane. Jeśli jednak przerwanie przyjmowania Ebilfumin nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić. Zawsze należy ukończyć leczenie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przyczyną wielu z niżej wymienionych działań niepożądanych może być również grypa.

Następujące poważne działania niepożądane były zgłaszane rzadko po dopuszczeniu oseltamiwiru do obrotu:

- Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne: ciężkie reakcje alergiczne przebiegające z obrzękiem twarzy i skóry, swędząca wysypka, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem
- Zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczka): zażółcenie skóry i białek oczu, zmiana koloru stolca, zmiany w zachowaniu
- Obrzęk naczynioruchowy: pojawiający się nagle znaczny obrzęk skóry zlokalizowany głównie w okolicy głowy i szyi, obejmujący także oczy i język, przebiegający z trudnościami w oddychaniu
- Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka: złożona, mogąca być zagrożeniem dla życia reakcja alergiczna, ciężkie stany zapalne zewnętrznych, a nawet wewnętrznych warstw skóry, rozpoczynające się gorączką, bólem gardła i zmęczeniem, wysypki skórne, przechodzące w pęcherze, łuszczenie się, złuszczenie dużych obszarów skóry, którym mogą towarzyszyć trudności z oddychaniem i niskie ciśnienie krwi
- Krwawienie z przewodu pokarmowego: przedłużone krwawienie z jelita grubego lub krwioplucie
- Zaburzenia neuropsychiatryczne, jak opisano poniżej.

W razie zauważenia któregokolwiek z tych objawów, należy natychmiast wezwać pomoc lekarską.

Najczęściej (bardzo często i często) zgłaszane działania niepożądane leku Ebilfumin to: nudności,

wymioty, ból żołądka, niestrawność, ból głowy i ból. Takie objawy występują najczęściej tylko po pierwszej dawce leku i zwykle ustępują, w trakcie dalszego zażywania leku. Częstość tych działań niepożądanych zmniejsza się, jeśli przyjmuje się lek razem z pożywieniem.

Rzadko występujące, lecz poważne działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić się do lekarza

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

Podczas leczenia oseltamiwirem zgłaszano rzadkie przypadki, które obejmowały

- drgawki i majaczenia, w tym przypadki zmian świadomości
- zmieszanie, nienormalne zachowania
- omamy, halucynacje, poruszenie, niepokój, koszmary.

Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. W sporadycznych przypadkach bywały one przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Podobne zdarzenia neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na grypę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

- Pacjentów, zwłaszcza dzieci i młodzież, należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich zmiany zachowania opisane powyżej.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób młodych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsi

Bardzo często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy
- nudności.

Często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie oskrzeli
- wirus opryszczki
- kaszel
- zawroty głowy
- gorączka
- ból
- ból kończyn
- wodnista wydzielina z nosa
- trudności ze spaniem
- ból gardła
- ból żołądka
- zmęczenie
- uczucie pełności w nadbrzuszu
- zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa, gardła i zatok)
- niestrawność
- wymioty.

Niezbyt często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- reakcje alergiczne
- zmieniony poziom świadomości
- drgawki
- zaburzenia rytmu serca
- łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- reakcje skórne (zapalenie skóry, zaczerwieniona i swędząca wysypka, łuszczenie się skóry).

Rzadko występujące działania niepożądane

(mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- zaburzenia widzenia.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Bardzo często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- kaszel
- przekrwienie błony śluzowej nosa
- wymioty.

Często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie spojówek (czerwone oczy i wydzielina lub ból w oku)
- zapalenie ucha i inne choroby uszu
- ból głowy
- nudności
- wodnista wydzielina z nosa
- ból żołądka
- uczucie pełności w nadbrzuszu
- rozstrój żołądka.

Niezbyt często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- zapalenie skóry
- zaburzenia błony bębenkowej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Odnotowane działania niepożądane u niemowląt w wieku od 1 do 12 miesięcy są podobne do działań niepożądanych obserwowanych u dzieci starszych (w wieku 1 roku lub starszych).

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca

Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Jednak,

- **jeśli pacjent lub jego dziecko wielokrotnie wymiotuje**, lub
- **jeśli objawy grypy nasila się lub nadal utrzymuje się gorączka należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ebilfumin

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze po

EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ebilfumin

- Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru w ilości równoważnej 45 mg oseltamiwiru.
- Pozostałe składniki to:
zawartość kapsulek: skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej), talk, powidon (K-29/32), kroskarmeloza sodowa, sodu stearylofumarany;
osłonka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek (E 172), tytanu dwutlenek (E 171);
tusze nadruku: szelak szkliwiony – 45 % (20 % estryfikowany), żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy (E 1520), amoniaku wodorotlenek 28 % (E 527).

Jak wygląda lek Ebilfumin i co zawiera opakowanie

Kapsułka twarda składa się z mocnego żółtego korpusu i wieczka z czarnym nadrukiem „OS 45”. Kapsułka ma rozmiar 4.

Ebilfumin 45 mg kapsułki twarde są dostępne w blistrach lub pojemnikach na tabletki zawierających 10 kapsulek.

Podmiot odpowiedzialny

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220Hafnarfjörður
Islandia

Wytwórca

Actavis ehf.
Reykjavíkurvegur 78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Lietuva

UAB “Actavis Baltics”
Tel: +370 5 260 9615

България

Актавис ЕАД
Тел.: + 359 2 9321 680

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Magyarország

Actavis Hungary Kft
Tel.: +36 1 501 7001

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: + 30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: + 353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354-550 3300

Italia

Actavis Italy S.p.A.
Tel: +39 0331 583111

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Malta

Actavis Ltd.
Tel: + 35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: + 43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Actavis A/S Sucursal
Tel: + 351 21 722 06 50

România

Actavis SRL
Tel: + 40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: + 46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje dla użytkownika

Dla pacjentów, którzy mają problemy z przyjmowaniem kapsułek, w tym dla małych dzieci, może być dostępna postać płynna leku.

Jeśli pacjent potrzebuje leku w postaci płynnej, a nie jest ten lek dostępny, zawiesina doustna może zostać przygotowana z kapsułek leku Ebilfumin (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*). Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zalecany jest produkt przygotowany w aptece.

Jeśli przygotowanie w aptece nie jest możliwe, pacjent może przygotować w zawiesinę leku Ebilfumin z dostępnych kapsułek.

Dawka jest taka sama w leczeniu i zapobieganiu grypie. Różnica polega na tym jak często lek jest podawany.

Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu

- **Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich dawkach** (dawka 45 mg), należy otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z nie więcej niż jedną łyżeczką odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Taka dawka jest na ogół odpowiednia dla dzieci powyżej 1 roku. **Patrz górny zestaw instrukcji.**
- **Jeśli potrzebne są mniejsze dawki**, przygotowanie zawiesiny z kapsułek leku Ebilfumin obejmuje dodatkowe czynności. Dawka jest odpowiednia dla młodszych dzieci i niemowląt, które zwykle wymagają dawki Ebilfumin mniejszej niż 45 mg. **Patrz dolny zestaw instrukcji.**

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Do przygotowania dawki 45 mg, potrzebne są:

- **Jedna kapsułka leku Ebilfumin 45 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Jedna mała miseczka**
- **Łyżeczka od herbaty (łyżka o pojemności 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodkie jedzenie** w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.
Na przykład: syrop czekoladowy lub syrop wiśniowy i polewy do deserów, takie jak: sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem, w tym celu należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Sprawdzić czy dawka jest właściwa

W celu ustalenia właściwej dawki, należy odnaleźć masę ciała pacjenta w lewej kolumnie tabeli. Następnie należy sprawdzić w prawej kolumnie liczbę kapsułek potrzebną do podania jednej dawki. Ilość jest taka sama w leczeniu i zapobieganiu grypie.

Do przygotowania dawki 45 mg należy używać wyłącznie kapsułek 45 mg. Nie należy podejmować przygotowania dawki 30 mg, 60 mg lub 75 mg używając zawartości kapsułki 45 mg. W takim przypadku należy użyć kapsułki o odpowiedniej wielkości.

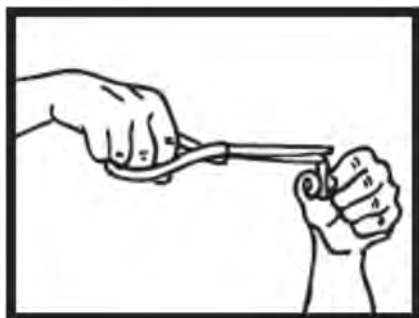
Masa ciała	Dawka leku Ebilfumin	Liczba kapsułek
Maksymalnie 15 kg	30 mg	Nie używać kapsułek 45 mg
15 kg do maksymalnie 23 kg	45 mg	1 kapsułka

od 23 kg do- maksymalnie 40 kg	60 mg	Nie używać kapsulek 45 mg
-----------------------------------	-------	----------------------------------

Krok 2: Wsypać cały proszek do miseczki.

Trzymać **kapsułkę 45 mg** pionowo nad miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Wsypać cały proszek do miski.

Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



Krok 3: Osłodzić zawiesinę i podać ją pacjentowi

Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu - nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty - do proszku wsypanego do miseczki.

To zneutralizuje gorzki smak proszku Ebilfumin.

Dobrze wymieszać mieszaninę.



Natychmiast **podać całą zawartość** miseczki pacjentowi.

Jeśli w miseczce pozostaną resztki mieszaniny, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałość.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Dzieci w wieku poniżej 1 roku

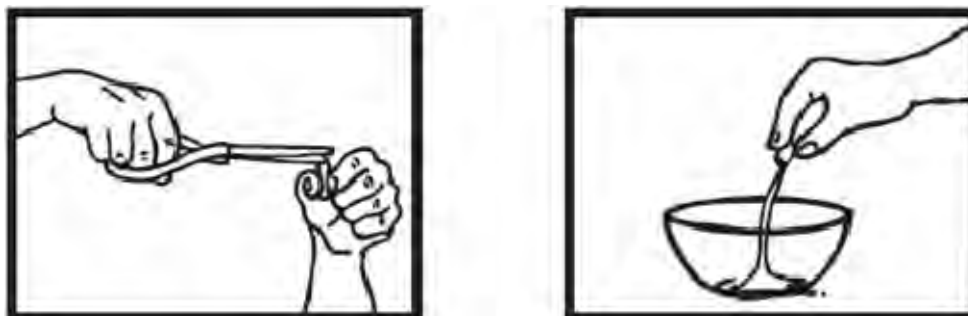
Do przygotowania pojedynczych dawek potrzebne są:

- **Jedna kapsułka leku Ebilfumin 45 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Dwie małe miseczki** (używać osobnej pary miseczek dla każdego dziecka)
- **Jeden duży dozownik doustny** do pomiaru ilości wody – dozownik 5 ml lub 10 ml
- **Jeden mały dozownik doustny** z podziałką 0,1 ml do podania dawki
- **Łyżeczka od herbaty (łyżka o pojemności 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku zawiesiny Ebilfumin.
Na przykład: syrop czekoladowy lub syrop wiśniowy i polewy do deserów, takie jak: sos

karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem, w tym celu należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Wsypać cały proszek do miseczki.

Trzymać **kapsułkę 45 mg** pionowo nad jedną miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu. Wsypać cały proszek do miski, niezależnie od przygotowywanej dawki. Ilość jest taka sama bez względu na to czy pacjent leczy grypę czy zapobiega grypie.



Krok 2: Dodać wody w celu rozpuszczenia leku

Zastosować większy dozownik w celu pobrania **7,5 ml wody**.

Dodać wodę do proszku w miseczce.



Mieszać mieszankę przez około 2 minuty łyżeczką do herbaty.



Nie należy się przejmować, jeśli proszek się nie rozpuści w całości. nierozpuszczony proszek jest nieaktywnym składnikiem.

Krok 3: Dostosować dawkę do wieku i masy ciała dziecka

Odnaleźć tabelę właściwą dla wieku dziecka.

Odnaleźć masę ciała dziecka w lewej kolumnie tabeli.

Prawa kolumna tabeli pokazuje ile zawiesiny trzeba pobrać.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
3 kg	1,0 ml
3,5 kg	1,2 ml
4 kg	1,3 ml
4,5 kg	1,5 ml

Niemowlęta w wieku od 1 do 3 miesięcy

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
4 kg	1,7 ml
4,5 kg	1,9 ml
5 kg	2,1 ml
5,5 kg	2,3 ml
6 kg	2,5 ml
6,5 kg	2,7 ml

Niemowlęta od 3 do 12 miesięcy

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg i więcej	5,0 ml

Krok 4: Pobrać zawiesinę do dozownika.

Należy upewnić się, że używany jest dozownik o właściwej objętości. Pobrać właściwą ilość zawiesiny z pierwszej miseczki. Pobierać zawiesinę ostrożnie tak, aby nie zawierała pęcherzyków powietrza. Delikatnie wycisnąć mieszaninę z dozownika do drugiej miseczki.



Krok 5: Osłodzić zawiesinę i podać zawiesinę dziecku

Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu - nie więcej niż jedną łyżeczkę - do drugiej miseczki. To zneutralizuje gorzki smak zawiesiny Ebilfumin. Dobrze wymieszać słodki pokarm z zawiesiną Ebilfumin.



Natychmiast **podać całą zawartość** drugiej miseczki (zawiesina Ebilfumin ze słodkim produktem) dziecku.

Jeśli cokolwiek pozostanie w drugiej miseczce, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać dziecku do spożycia pozostałą mieszaninę. W przypadku dzieci niezdolnych do picia z miski, do podania pozostałej mieszaniny należy użyć łyżeczki lub butelki do karmienia dzieci.

Podać dziecku coś do picia.

Wyrzucić całą niez użytą zawiesinę, która pozostała w pierwszej miseczce.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Pacjenci, którzy nie są w stanie polykać kapsulek: jeśli nie jest dostępny na rynku komercyjnie produkowany oseltamiwir w postaci proszku do przygotowywania zawiesiny doustnej, pacjenci mogą otrzymywać odpowiednie dawki leku Ebilfumin przygotowywanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nieprzygotowany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 6.6 ChPL dla produktu Ebilfumin, kapsułki.

Należy zapewnić **doustne dozowniki** (strzykawki doustne) o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece, jak również na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na dozownikach oznaczone były właściwe objętości. Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych dozowników w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mieszaniny leku Ebilfumin z wodą. W celu odmierzenia 5 ml wody należy użyć dozowników o pojemności 5 ml lub 10 ml.

Należy sprawdzić poniżej odpowiednią pojemność dozownika, jaki powinien być użyty, aby pobrać właściwą objętość zawiesiny doustnej leku Ebilfumin (6 mg/ml).

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca:

Dawka Ebilfumin	Objętość zawiesiny Ebilfumin	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
6 mg	1,0 ml	1,0 ml (lub 2,0 ml)
7 mg	1,2 ml	2,0 ml
8 mg	1,3 ml	2,0 ml
9 mg	1,5 ml	2,0 ml

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku:

Dawka Ebilfumin	Objętość zawiesiny Ebilfumin	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (lub 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ebilfumin 75 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ebilfumin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ebilfumin
3. Jak stosować lek Ebilfumin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać leku Ebilfumin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ebilfumin i w jakim celu się go stosuje

Lek Ebilfumin jest na ogół stosowany u pacjentów dorosłych, młodzieży, niemowląt i dzieci w wieku 1 roku i starszych

- Ebilfumin został przepisany w celu **leczenia grypy**. Może być stosowany, gdy wystąpią objawy grypy oraz wiadomo, że wirus grypy krąży w środowisku.
- Ebilfumin może zostać także przepisany w celu **zapobiegania grypie**, w indywidualnym przypadku, jeśli na przykład pacjent miał kontakt z osobą chorą na gripę.
- Ebilfumin może być przepisany jako **leczenie zapobiegawcze** w wyjątkowych przypadkach, na przykład, gdy szczepionka przeciw grypie sezonowej nie zapewnia wystarczającej ochrony i gdy panuje pandemia grypy (globalna epidemia grypy).

W czasie pandemii grypy, Ebilfumin może być również stosowany w leczeniu lub zapobieganiu grypie u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Lekarze powinni podjąć decyzje, czy stosować Ebilfumin u dzieci w tym wieku, na podstawie stopnia ciężkości choroby spowodowanej przez wirus grypy i stan zdrowia dziecka, aby upewnić się, że dziecko odniesie korzyści z zastosowania leku.

Ebilfumin zawiera oseltamiwir, który należy do grupy leków zwanych *inhibitorami neuraminidazy*. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie. Pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.

Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem. Objawy grypy często obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wodnistą wydzielinę lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez inne infekcje. Prawdziwe zakażenie gripą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (*epidemii*), kiedy to wirusy grypy rozprzestrzeniają się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy grypopodobne są na ogół wynikiem innych rodzajów zakażenia lub innej choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ebilfumin

Kiedy nie przyjmować leku Ebilfumin

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na oseltamiwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli dotyczy to pacjenta, **należy porozmawiać z lekarzem. Nie przyjmować leku Ebilfumin.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ebilfumin należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Przed przyjęciem leku Ebilfumin, należy się upewnić, że lekarz, który przepisał lek wie

- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki**
- jeśli pacjent **choruje na nerki**. Jeśli tak, może być potrzebna zmiana dawki.
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby**, które mogą wymagać natychmiastowego leczenia w szpitalu
- jeśli **układ odpornościowy** pacjenta nie działa prawidłowo
- jeśli pacjent choruje na przewlekłą **chorobę serca** lub **chorobę układu oddechowego**.

Podczas leczenia lekiem Ebilfumin, **należy niezwłocznie poinformować lekarza**

- jeśli pacjent zauważy zmiany w zachowaniu lub nastroju (*zdarzenia neuropsychiatryczne*), zwłaszcza u dzieci i młodzieży. Mogą to być objawy rzadkich, ale poważnych działań niepożądanych.

Ebilfumin nie jest szczepionką przeciw grypie

Ebilfumin nie jest szczepionką: służy do leczenia zakażenia lub zapobiegania rozprzestrzenianiu się wirusa grypy. Szczepionka dostarcza przeciwciał przeciwko wirusowi. Ebilfumin nie zmienia skuteczności szczepienia przeciw grypie i lekarz może przepisać pacjentowi oba produkty.

Lek Ebilfumin a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty. Następujące leki są szczególnie ważne:

- chlorpropamid (stosowany w leczeniu cukrzycy)
- metotreksat (stosowany w leczeniu np. reumatoidalnego zapalenia stawów)
- fenylobutazon (stosowany w leczeniu bólu i stanów zapalnych)
- probenecyd (stosowany w leczeniu dny moczanowej)

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, musi poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy Ebilfumin jest odpowiednim lekiem.

Wpływ Ebilfumin na niemowlęta karmione piersią nie jest znany. Pacjentka musi poinformować lekarza, jeśli karmi dziecko piersią tak, aby lekarz mógł zdecydować, czy Ebilfumin jest odpowiednim lekiem.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ebilfumin nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Ebilfumin

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ebilfumin należy przyjąć jak najszybciej, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia

objawów grypy.

Zalecane dawki

W celu leczenia grypy należy przyjmować dwie dawki na dobę. Zazwyczaj najlepiej przyjąć jedną dawkę rano i jedną wieczorem. **Ważne jest, żeby ukończyć cały 5-dniowy cykl leczenia** nawet, jeśli samopoczucie pacjenta ulegnie szybkiej poprawie.

W celu zapobiegania grypie lub po kontakcie z osobą zarażoną należy przyjmować jedną dawkę na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano podczas śniadania.

W szczególnych sytuacjach, takich jak rozpowszechnianie się grypy lub w przypadku, gdy pacjent ma osłabiony układ odpornościowy, leczenie potrwa do 6 tygodni lub 12 tygodni.

Zawiesina doustna może zostać przygotowana i stosowana przez osoby, które mają trudności z polykaniem kapsułek. Pacjent musi zastosować ilość zawiesiny doustnej przepisanej przez lekarza. **Zalecana dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta.**

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsi

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
40 kg lub więcej	75 mg dwa razy na dobę	75 mg raz na dobę

Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
10 do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg raz na dobę
Ponad 15 kg, i maksymalnie 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg raz na dobę
Ponad 23 kg, i maksymalnie 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg raz na dobę
Ponad 40 kg	75 mg dwa razy na dobę	75 mg raz na dobę

Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Decyzja o podaniu leku Ebilfumin niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące niemowląt w wieku poniżej 2 lat i brak jest danych dotyczących niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Masa ciała, wiek	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
3 kg do 4,5 kg mniej niż 1 miesiąc	2 mg/kg mc., dwa razy na dobę	2 mg/kg mc., raz na dobę
4 kg do 6,5 kg 1 do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
6 kg do powyżej 10 kg 3 do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę	3 mg/kg mc. raz na dobę

mg/kg mc.= mg na każdy kilogram masy ciała niemowlęcia. Na przykład, jeżeli 6-miesięczne niemowlę waży 8 kg, dawka wynosi
 $8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg na kg} = 24 \text{ mg}$

Sposób podawania

Kapsułki należy popijać wodą. Kapsulek nie wolno łamać ani rozgryzać.

Ebilfumin można przyjmować z posiłkiem lub bez niego, chociaż przyjmowanie leku z posiłkiem zmniejsza ryzyko wystąpienia nudności lub wymiotów.

Pacjenci, którzy mają problemy z przyjmowaniem kapsulek mogą stosować postacie płynne tego leku (*zawiesina doustna*). Jeśli pacjent potrzebuje zawiesiny doustnej, a nie jest ona dostępna, pacjent może przygotować postać płynną leku Ebilfumin z dostępnych kapsulek. **Patrz** instrukcja *Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu*.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ebilfumin.

Należy zaprzestać przyjmowania leku Ebilfumin i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W większości przypadków przedawkowania nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych. Jeśli je zgłaszano to były one podobne do działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu zalecanych dawek, jak opisano w punkcie 4.

Przedawkowanie zgłaszano częściej po podaniu oseltamiwiru dzieciom niż dorosłym i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania płynnej postaci leku Ebilfumin dla dzieci oraz podczas podawania dzieciom leku Ebilfumin w postaci kapsulek lub płynu.

Pominięcie przyjęcia leku Ebilfumin

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie stosowania leku Ebilfumin

Nie ma żadnych działań niepożądanych, jeśli przyjmowanie leku Ebilfumin zostało przerwane. Jeśli jednak przerwanie przyjmowania Ebilfumin nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić. Zawsze należy ukończyć leczenie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przyczyną wielu z niżej wymienionych działań niepożądanych może być również grypa.

Następujące poważne działania niepożądane były zgłaszane rzadko po dopuszczeniu oseltamiwiru do obrotu:

- Reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne: ciężkie reakcje alergiczne przebiegające z obrzękiem twarzy i skóry, swędząca wysypka, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem
- Zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczką): zażółcenie skóry i białek oczu, zmiana koloru stolca, zmiany w zachowaniu
- Obrzęk naczynioruchowy: pojawiający się nagle znaczny obrzęk skóry zlokalizowany głównie w okolicy głowy i szyi, obejmujący także oczy i język, przebiegający z trudnościami w oddychaniu
- Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka: złożona, mogąca być zagrożeniem dla życia reakcja alergiczna, ciężkie stany zapalne zewnętrznych, a nawet wewnętrznych warstw skóry, rozpoczynające się gorączką, bólem gardła i zmęczeniem, wysypki skórne, przechodzące w pęcherze, łuszczenie się, złuszczenie dużych obszarów skóry, którym mogą towarzyszyć trudności z oddychaniem i niskie ciśnienie krwi
- Krwawienie z przewodu pokarmowego: przedłużone krwawienie z jelita grubego lub krwioplucie
- Zaburzenia neuropsychiatryczne, jak opisano poniżej.

W razie zauważenia któregokolwiek z tych objawów, należy natychmiast wezwać pomoc lekarską.

Najczęściej (bardzo często i często) zgłaszane działania niepożądane leku Ebilfumin to: nudności,

wymioty, ból żołądka, niestrawność, ból głowy i ból. Takie objawy występują najczęściej tylko po pierwszej dawce leku i zwykle ustępują, w trakcie dalszego zażywania leku. Częstość tych działań niepożądanych zmniejsza się, jeśli przyjmuje się lek razem z pożywieniem.

Rzadko występujące, lecz poważne działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić się do lekarza

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

Podczas leczenia oseltamiwirem zgłaszano rzadkie przypadki, które obejmowały

- drgawki i majaczenia, w tym przypadki zmian świadomości
- zmieszanie, nienormalne zachowania
- omamy, halucynacje, poruszenie, niepokój, koszmary

Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. W sporadycznych przypadkach bywały one przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Podobne zdarzenia neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na gripę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

- Pacjentów, zwłaszcza dzieci i młodzież, należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich zmiany zachowania opisane powyżej.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób młodych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsi

Bardzo często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy
- nudności.

Często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie oskrzeli
- wirus opryszczki
- kaszel
- zawroty głowy
- gorączka
- ból
- ból kończyn
- wodnista wydzielina z nosa
- trudności ze spaniem
- ból gardła
- ból żołądka
- zmęczenie
- uczucie pełności w nadbrzuszu
- zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa, gardła i zatok)
- niestrawność
- wymioty.

Niezbyt często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- reakcje alergiczne
- zmieniony poziom świadomości
- drgawki
- zaburzenia rytmu serca
- łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- reakcje skórne (zapalenie skóry, zaczerwieniona i swędząca wysypka, łuszczenie się skóry).

Rzadko występujące działania niepożądane

(mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- zaburzenia widzenia.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Bardzo często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- kaszel
- przekrwienie błony śluzowej nosa
- wymioty.

Często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie spojówek (czerwone oczy i wydzielina lub ból w oku)
- zapalenie ucha i inne choroby uszu
- ból głowy
- nudności
- wodnista wydzielina z nosa
- ból żołądka
- uczucie pełności w nadbrzuszu
- rozstrój żołądka.

Niezbyt często występujące działania niepożądane

(mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- zapalenie skóry
- zaburzenia błony bębenkowej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Odnotowane działania niepożądane u niemowląt w wieku od 1 do 12 miesięcy są podobne do działań niepożądanych obserwowanych u dzieci starszych (w wieku 1 roku lub starszych).

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca

Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania oseltamiwiru u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Jednak,

- **jeśli pacjent lub jego dziecko wielokrotnie wymiotuje**, lub
- **jeśli objawy grypy nasilą się lub nadal utrzymuje się gorączka należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ebilfumin

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ebilfumin

- Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru w ilości równoważnej 75 mg oseltamiwiru.
- Pozostałe składniki to:
zawartość kapsulek: skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej), talk, powidon (K-29/32), kroskarmeloza sodowa, sodu stearylofumarany;
osłonka kapsułki: wieczko: żelatyna, żelaza tlenek żółty (E 172) i tytanu dwutlenek (E 171), korpus: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171);
tusze nadruku: szelak szkliwiony – 45 % (20 % estryfikowany), żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy (E 1520), amonu wodorotlenek 28 % (E 527).

Jak wygląda lek Ebilfumin i co zawiera opakowanie

Kapsułka twarda składa się z mocnego żółtego korpusu i wieczka z czarnym nadrukiem „OS 75”. Kapsułka ma rozmiar 2.

Ebilfumin 75 mg kapsułki twarde są dostępne w blistrach lub pojemnikach na tabletki zawierających 10 kapsulek.

Podmiot odpowiedzialny

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

Wytwórca

Actavis ehf.
Reykjavíkurvegur 78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Lietuva

UAB “Actavis Baltics”
Tel: +370 5 260 9615

България

Актавис ЕАД
Тел.: + 359 2 9321 680

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Magyarország

Actavis Hungary Kft
Tel.: +36 1 501 7001

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: + 30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: + 353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354-550 3300

Italia

Actavis Italy S.p.A.
Tel: +39 0331 583111

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Malta

Actavis Ltd.
Tel: + 35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: + 43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Actavis A/S Sucursal
Tel: + 351 21 722 06 50

România

Actavis SRL
Tel: + 40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: + 46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje dla użytkownika

Dla pacjentów, którzy mają problemy z przyjmowaniem kapsułek, w tym dla małych dzieci, może być dostępna postać płynna leku.

Jeśli pacjent potrzebuje leku w postaci płynnej, a nie jest ten lek dostępny, zawiesina doustna może zostać przygotowana z kapsułek leku Ebilfumin (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*). Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zalecany jest produkt przygotowany w aptece.

Jeśli przygotowanie w aptece nie jest możliwe, pacjent może przygotować w zawiesinę leku Ebilfumin z dostępnych kapsułek.

Dawka jest taka sama w leczeniu i zapobieganiu grypie. Różnica polega na tym jak często lek jest podawany.

Przygotowanie zawiesiny Ebilfumin w domu

- **Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich dawkach** (dawka 75 mg), należy otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z nie więcej niż jedną łyżeczką odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Taka dawka jest na ogół odpowiednia dla dzieci powyżej 1 roku. **Patrz górny zestaw instrukcji.**
- **Jeśli potrzebne są mniejsze dawki**, przygotowanie zawiesiny z kapsułek leku Ebilfumin obejmuje dodatkowe czynności. Dawka jest odpowiednia dla młodszych dzieci i niemowląt, które zwykle wymagają dawki Ebilfumin mniejszej niż 30 mg. **Patrz dolny zestaw instrukcji.**

Dorośli, dzieci w wieku 13 lat i starsi, oraz dzieci o wadze 40 kg i więcej

Do przygotowania dawki 75 mg, potrzebne są:

- **Jedna kapsułka leku Ebilfumin 75 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Jedna mała miseczka**
- **Łyżeczka od herbaty (łyżka o pojemności 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodkie jedzenie** w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.
Na przykład: syrop czekoladowy lub syrop wiśniowy i polewy do deserów, takie jak: sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem, w tym celu należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Sprawdzić czy dawka jest właściwa

W celu ustalenia właściwej dawki, należy odnaleźć masę ciała pacjenta w lewej kolumnie tabeli. Następnie należy sprawdzić w prawej kolumnie liczbę kapsułek potrzebną do podania jednej dawki. Ilość jest taka sama w leczeniu i zapobieganiu grypie.

Do przygotowania dawki 30 mg i 60 mg należy używać wyłącznie kapsułek 30 mg. Nie należy podejmować przygotowania dawki 45 mg lub 75 mg używając zawartości kapsułki 30 mg. W takim przypadku należy użyć kapsułki o odpowiedniej wielkości.

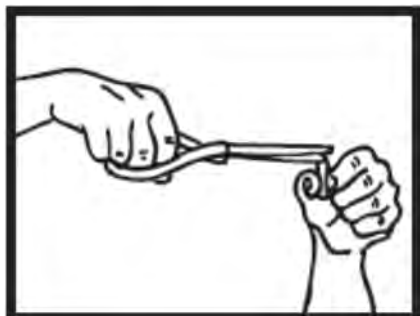
Masa ciała	Dawka leku Ebilfumin	Liczba kapsułek
40 kg i więcej	75 mg	1 kapsułka

Nie stosować w przypadku dzieci wających mniej niż 40 kg.

Krok 2: Wsypać cały proszek do miseczki.

Trzymać **kapsułkę 75 mg** pionowo nad miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Wsypać cały proszek do miski.

Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



Krok 3: Osłodzić zawiesinę i podać ją pacjentowi

Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu - nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty - do proszku wsypanego do miseczki.

To zneutralizuje gorzki smak proszku Ebilfumin.

Dobrze wymieszać mieszaninę.



Natychmiast **podać całą zawartość** miseczki pacjentowi.

Jeśli w miseczce pozostaną resztki mieszaniny, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałość.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

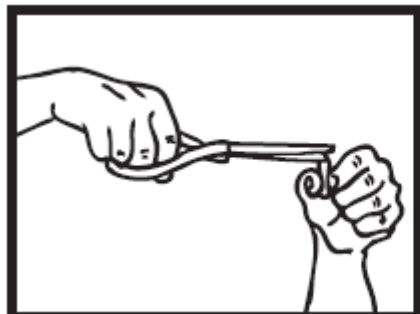
Dzieci w wieku poniżej 1 roku oraz dzieci ważące mniej niż 40 kg

Do przygotowania pojedynczych dawek potrzebne są:

- **Jedna kapsułka leku Ebilfumin 75 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Dwie małe miseczki** (używać osobnej pary miseczek dla każdego dziecka)
- **Jeden duży dozownik doustny** do pomiaru ilości wody – dozownik 5 ml lub 10 ml
- **Jeden mały dozownik doustny** z podziałką 0,1 ml do podania dawki
- **Łyżeczka od herbaty (łyżka o pojemności 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku zawiesiny Ebilfumin.
Na przykład: syrop czekoladowy lub syrop wiśniowy i polewy do deserów, takie jak: sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem, w tym celu należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Wsypać cały proszek do miseczki.

Trzymać **kapsułkę 75 mg** pionowo nad jedną miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu. Wsypać cały proszek do miski, niezależnie od przygotowywanej dawki. Ilość jest taka sama bez względu na to czy pacjent leczy gripę czy zapobiega grypie.



Krok 2: Dodać wody w celu rozpuszczenia leku

Zastosować większy dozownik w celu pobrania **12,5 ml wody**.

Dodać wodę do proszku w miseczce.



Mieszać mieszankę przez około 2 minuty łyżeczką do herbaty.



Nie należy się przejmować, jeśli proszek się nie rozpuści w całości. Nierozpuszczony proszek jest nieaktywnym składnikiem.

Krok 3: Dostosować dawkę do wieku i masy ciała dziecka

Odnaleźć tabelę właściwą dla wieku dziecka.

Odnaleźć masę ciała dziecka w lewej kolumnie tabeli.

Prawa kolumna tabeli pokazuje ile zawiesiny potrzeba pobrać.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
3 kg	1,0 ml
3,5 kg	1,2 ml
4 kg	1,3 ml
4,5 kg	1,5 ml

Niemowlęta w wieku od 1 do 3 miesięcy

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
4 kg	1,7 ml
4,5 kg	1,9 ml

5 kg	2,1 ml
5,5 kg	2,3 ml
6 kg	2,5 ml
6,5 kg	2,7 ml

Niemowlęta od 3 do 12 miesięcy

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg i więcej	5,0 ml

Dzieci w wieku 1 roku i starsze oraz ważące mniej niż 40 kg

Masa ciała (najbliższa)	Ilość zawiesiny, którą należy pobrać
Do 15 kg	5,0 ml
Od 15 do 23 kg	7,5 ml
Od 23 do 40 kg	10 ml

Krok 4: Pobrać zawiesinę do dozownika.

Należy upewnić się, że używany jest dozownik o właściwej objętości. Pobrać właściwą ilość zawiesiny z pierwszej miseczki. Pobierać zawiesinę ostrożnie tak, aby nie zawierała pęcherzyków powietrza. Delikatnie wycisnąć mieszaninę z dozownika do drugiej miseczki.



Krok 5: Osłodzić zawiesinę i podać zawiesinę dziecku

Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu - nie więcej niż jedną łyżeczkę - do drugiej miseczki. To zneutralizuje gorzki smak zawiesiny Ebilfumin.

Dobrze wymieszać słodki pokarm z zawiesiną Ebilfumin.



Natychmiast **podać całą zawartość** drugiej miseczki (zawiesina Ebilfumin ze słodkim produktem) dziecku.

Jeśli cokolwiek pozostanie w drugiej miseczce, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać dziecku do spożycia pozostałą mieszaninę. W przypadku dzieci niezdolnych do picia z miski, do podania pozostałej mieszaniny należy użyć łyżeczki lub butelki do karmienia dzieci

Podać dziecku coś do picia.

Wyrzucić całą niez użytą zawiesinę, która pozostała w pierwszej miseczce.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Pacjenci, którzy nie są w stanie polykać kapsulek: jeśli nie jest dostępny na rynku komercyjnie produkowany oseltamiwir w postaci proszku do przygotowywania zawiesiny doustnej, pacjenci mogą otrzymywać odpowiednie dawki leku Ebilfumin przygotowywanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nieprzygotowany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 6.6 ChPL dla produktu Ebilfumin, kapsułki.

Należy zapewnić **doustne dozowniki** (strzykawki doustne) o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece, jak również na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na dozownikach oznaczone były właściwe objętości. Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych dozowników w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mieszaniny leku Ebilfumin z wodą. W celu odmierzenia 12,5 ml wody należy użyć dozownika o pojemności 10 ml.

Należy sprawdzić poniżej odpowiednią pojemność dozownika, jaki powinien być użyty, aby pobrać właściwą objętość zawiesiny doustnej leku Ebilfumin (6 mg/ml).

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca:

Dawka Ebilfumin	Objętość zawiesiny Ebilfumin	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
6 mg	1,0 ml	1,0 ml (lub 2,0 ml)
7 mg	1,2 ml	2,0 ml
8 mg	1,3 ml	2,0 ml
9 mg	1,5 ml	2,0 ml

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku:

Dawka Ebilfumin	Objętość zawiesiny Ebilfumin	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (lub 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml