

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sinflu 30 mg capsule

Sinflu 75 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sinflu 30 mg capsule

Fiecare capsulă conține fosfat de oseltamivir, echivalent cu oseltamivir 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Sinflu 75 mg capsule

Fiecare capsulă conține fosfat de oseltamivir, echivalent cu oseltamivir 75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Sinflu 30 mg capsule

Mărimea capsulei	4
Lungimea capsulelor închise, mm	$14,4 \pm 0,4$ mm
Culoarea capsulei	Corp galben intens Capac galben intens
Conținutul capsulei	Pulbere albă, granulată sau ușor compactată

Sinflu 75 mg capsule

Mărimea capsulei	2
Lungimea capsulelor închise, mm	$17,8 \pm 0,4$ mm
Culoarea capsulei	Corp alb opac Capac galben intens
Conținutul capsulei	Pulbere albă, granulată sau ușor compactată

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul gripei

Oseltamivir este indicat pentru adulți și copii, inclusiv nou-născuți la termen, care prezintă simptome tipice de gripă, când virusul gripal circulă în comunitate. Eficacitatea a fost demonstrată atunci când tratamentul a fost inițiat în decurs de 2 zile de la prima instalare a simptomelor.

Prevenția gripei

- Prevenția post-expunere la persoanele cu vârsta de 1 an sau peste, în urma contactului cu un caz de gripă diagnosticat clinic, atunci când virusul gripal circulă în comunitate.
- Utilizarea corectă a oseltamivirului pentru prevenția gripei trebuie determinată de la caz la caz, în funcție de circumstanțe și de pacienții care necesită protecție. În cazuri excepționale (de exemplu în cazul nepotrivirii între tulpinile virale circulante și cele ale vaccinului și în caz de pandemie) ar putea fi luată în considerare prevenția sezonieră la persoanele cu vârsta de un an sau peste.
- Oseltamivir este indicat pentru prevenția post-expunere a gripei la sugari cu vârsta mai mică de 1 an în timpul unui episod pandemic de gripă (vezi pct. 5.2).

Oseltamivir nu este un substituent al vaccinării antigripale.

Utilizarea antiviralelor pentru tratamentul și prevenția gripei trebuie stabilită pe baza recomandărilor oficiale. Deciziile privind utilizarea oseltamivir pentru tratament și profilaxie trebuie să ia în considerare datele cunoscute despre caracteristicile virusurilor gripale circulante, informațiile disponibile referitoare la modelele de susceptibilitate ale medicamentelor gripale pentru fiecare sezon și impactul bolii în diferite arii geografice și la diferite categorii de pacienți (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste

Tratament: Doza cu administrare orală recomandată este de 75 mg oseltamivir de două ori pe zi, timp de 5 zile, pentru adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) și adulți.

Greutate corporală	Doza recomandată pentru 5 zile	Doza recomandată pentru 10 zile* Pacienți imunodeprimați
> 40 kg	75 mg de două ori pe zi	75 mg de două ori pe zi

* Durata recomandată a tratamentului la adulții și adolescenții imunodeprimați este de **10 zile**. A se vedea *Populații Speciale. Pacienți Imunodeprimați* pentru mai multe informații.

Tratamentul trebuie început cât de repede posibil, în decursul primelor două zile de la instalarea simptomelor de gripă.

Prevenția post-expunere: Pentru adulți și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), doza recomandată pentru prevenția gripei în urma unui contact cu o persoană infectată este de 75 mg oseltamivir o dată pe zi, timp de 10 zile.

Greutate corporală	Doza recomandată pentru 10 zile	Doza recomandată pentru 10 zile Pacienți imunodeprimați
> 40 kg	75 mg o dată pe zi	75 mg o dată pe zi

Tratamentul trebuie început cât de repede posibil, în decursul primelor două zile de la contactul cu o persoană infectată.

Prevenția în timpul unei epidemii gripale în comunitate: Doza recomandată pentru prevenția gripei în timpul unei epidemii în comunitate este de 75 mg oseltamivir o dată pe zi, timp de până la 6 săptămâni (sau până la 12 săptămâni la pacienții imunodeprimați, vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Populație pediatrică

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și 12 ani

Sinflu 30 mg și 75 mg capsule sunt disponibile pentru sugari și copii cu vârsta de 1 an sau mai mari. De asemenea, poate fi disponibil oseltamivir sub formă de pulbere pentru suspensie orală, dar nu cu această denumire comercială.

Tratament: Se recomandă următoarea schemă de tratament, ajustată în funcție de greutate pentru sugarii și copiii cu vârsta de 1 an sau peste:

Greutate corporală	Doza recomandată pentru 5 zile	Doza recomandată pentru 10 zile* Pacienți imunodeprimați
10 kg până la 15 kg	30 mg de două ori pe zi	30 mg de două ori pe zi
> 15 kg până la 23 kg	45 mg de două ori pe zi	45 mg de două ori pe zi
> 23 kg până la 40 kg	60 mg de două ori pe zi	60 mg de două ori pe zi
> 40 kg	75 mg de două ori pe zi	75 mg de două ori pe zi

* Durata recomandată a tratamentului la copiii imunodeprimați (cu vârsta ≥ 1 an) este de **10 zile**. A se vedea *Populații Speciale. Pacienți Imunodeprimați* pentru mai multe informații.

Tratamentul trebuie început cât de repede posibil, în decursul primelor două zile de la instalarea simptomelor de gripă.

Prevenția post-expunere: Doza recomandată de oseltamivir pentru prevenția gripei post-expunere este:

Greutate corporală	Doza recomandată pentru 10 zile	Doza recomandată pentru 10 zile Pacienți Imunodeprimați
10 kg până la 15 kg	30 mg o dată pe zi	30 mg o dată pe zi
> 15 kg până la 23 kg	45 mg o dată pe zi	45 mg o dată pe zi
> 23 kg până la 40 kg	60 mg o dată pe zi	60 mg o dată pe zi
> 40 kg	75 mg o dată pe zi	75 mg o dată pe zi

Prevenția în timpul unei epidemii gripale în comunitate: Prevenția în timpul unei epidemii gripale nu a fost studiată la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Sugari cu vârsta între 0 și 12 luni

Tratament: Doza recomandată pentru tratament la sugarii cu vârsta între 0 și 12 luni este de 3 mg/kg de două ori pe zi. Această recomandare se bazează pe date farmacocinetice și de siguranță, care indică faptul că această doză determină la sugarii cu vârsta între 0 și 12 luni concentrații plasmatice ale precursorului medicamentului și ale metabolitului activ care se preconizează a fi eficace clinic, cu un profil de siguranță comparabil cu cel observat la copiii cu vârsta mai mare și adulți (vezi pct. 5.2). Următoarea schemă de tratament este recomandată pentru tratamentul sugarilor cu vârsta între 0 și 12 luni:

Greutate corporală*	Doza recomandată pentru 5 zile	Doza recomandată pentru 10 zile** Pacienți imunodeprimați
3 kg	9 mg de două ori pe zi	9 mg de două ori pe zi
4 kg	12 mg de două ori pe zi	12 mg de două ori pe zi
5 kg	15 mg de două ori pe zi	15 mg de două ori pe zi
6 kg	18 mg de două ori pe zi	18 mg de două ori pe zi
7 kg	21 mg de două ori pe zi	21 mg de două ori pe zi
8 kg	24 mg de două ori pe zi	24 mg de două ori pe zi
9 kg	27 mg de două ori pe zi	27 mg de două ori pe zi
10 kg	30 mg de două ori pe zi	30 mg de două ori pe zi

*Acest tabel nu are rolul de a acoperi toate greutatele corporale posibile pentru această grupă de pacienți. Pentru toți pacienții cu vârsta sub 1 an, trebuie să se utilizeze o doză de 3 mg/kg, indiferent de greutatea pacientului.

Tratamentul trebuie început cât de repede posibil, în decursul primelor două zile de la instalarea simptomelor de gripă.

**** Durata recomandată a tratamentului la sugarii imunodeprimați (cu vârsta între 0 și 12 luni) este de 10 zile. A se vedea *Grupe speciale de pacienți. Pacienți Imunodeprimați*, pentru informații suplimentare.**

Această recomandare privind doza nu este indicată la sugarii prematuri, adică la cei cu vârsta post-concepțională mai mică de 36 săptămâni. Sunt disponibile date insuficiente pentru acești pacienți, la care pot fi necesare diferite scheme de tratament, din cauza imaturității funcțiilor fiziologice.

Prevenția post-expunere: În timpul unui episod pandemic de gripă, doza recomandată pentru prevenție la sugarii cu vârsta sub 1 an este jumătate din doza zilnică pentru tratament. Această recomandare se bazează pe datele clinice obținute de la sugari și copii cu vârsta de 1 an sau peste și adulți, care demonstrează că administrarea profilactică a unei doze echivalente cu jumătate din doza zilnică pentru tratament este eficientă clinic pentru prevenția gripei. Următoarea schemă profilactică, ajustată în funcție de vârstă, este recomandată pentru sugarii cu vârsta între 0 și 12 luni (vezi pct. 5.2 pentru simularea expunerii):

Vârstă	Doza recomandată pentru 10 zile	Doza recomandată pentru 10 zile Pacienți imunodeprimați
0-12 luni	3 mg/kg o dată pe zi	3 mg/kg o dată pe zi

Această recomandare privind doza nu este indicată la sugarii prematuri, adică la cei cu vârsta post-concepțională mai mică de 36 săptămâni. Sunt disponibile date insuficiente pentru acești pacienți, la care pot fi necesare diferite scheme de tratament, din cauza imaturității funcțiilor fiziologice.

Prevenția în timpul unei epidemii gripale în comunitate: Prevenția în timpul unei epidemii gripale nu a fost studiată la copiii cu vârsta între 0 și 12 luni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

La pacienții cu disfuncție hepatică nu este necesară ajustarea dozei atât pentru tratamentul cât și pentru prevenția gripei. Nu s-au efectuat studii la copii și adolescenții cu tulburare hepatică.

Insuficiență renală

Tratamentul gripei: Se recomandă ajustarea dozelor la adulții și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) cu insuficiență renală moderată sau severă. Dozele recomandate sunt detaliate în tabelul de mai jos.

Clearance-ul creatininei	Doza recomandată pentru tratament
> 60 (ml/min)	75 mg de două ori pe zi
> 30 până la 60 (ml/min)	30 mg de două ori pe zi
> 10 până la 30 (ml/min)	30 mg o dată pe zi
≤ 10 (ml/min)	Nu se recomandă (nu sunt disponibile date)
Pacienți hemodializați	30 mg după fiecare ședință de hemodializă
Pacienți dializați peritoneal*	30 mg în doză unică

* Date provenite din studii la pacienți care efectuează dializă peritoneală ambulatorie continuă (DPAC); clearance-ul oseltamivir carboxilat se anticipează să fie mai mare atunci când se efectuează dializa peritoneală automată (DPA). Dacă este considerat necesar de către un nefrolog, modalitatea de tratament poate fi schimbată de la DPA la DPAC.

Prevenția gripei: Se recomandă ajustarea dozelor la adulții și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) cu insuficiență renală moderată sau severă după cum este detaliat în tabelul de mai jos.

Clearance-ul creatininei	Doza recomandată pentru tratament
> 60 (ml/min)	75 mg o dată pe zi

> 30 până la 60 (ml/min)	30 mg o dată pe zi
> 10 până la 30 (ml/min)	30 mg o dată la două zile
≤ 10 (ml/min)	Nu se recomandă (nu sunt disponibile date)
Pacienți hemodializați	30 mg după fiecare a doua ședință de hemodializă
Pacienți dializați peritoneal*	30 mg o dată pe săptămână

* Date provenite din studii la pacienți care efectuează dializă peritoneală ambulatorie continuă (DPAC); clearance-ul oseltamivir carboxilat se anticipează să fie mai mare atunci când se efectuează dializa peritoneală automată (DPA). Dacă este considerat necesar de către un nefrolog, modalitatea de tratament poate fi schimbată de la DPA la DPAC.

La sugarii și copiii (cu vârsta de 12 ani și mai mici) cu insuficiență renală, nu sunt disponibile date clinice suficiente pentru a se putea face orice recomandare privind dozele.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care există dovezi de insuficiență renală moderată sau severă.

Pacienți imunodeprimați

Tratament: Pentru tratamentul gripei, durata recomandată a tratamentului la pacienții imunodeprimați este de 10 zile (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1). Nu este necesară ajustarea dozelor. Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil, în primele două zile de la debutul simptomelor de gripă.

Profilaxia sezonieră: A fost evaluată o durată mai lungă, de până la 12 săptămâni pentru profilaxia sezonieră la pacienții imunodeprimați (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Mod de administrare

Administrare orală

În cazul populației pediatrice și adulților care prezintă dificultăți de înghițire se recomandă administrarea unei forme farmaceutice adecvate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Oseltamivirul este eficace numai împotriva bolii determinate de virusurile gripale. Nu există dovezi de eficacitate a oseltamivirului împotriva altor boli determinate de alți agenți decât virusurile gripale (vezi pct. 5.1).

Oseltamivir nu este un substituent al vaccinării antigripale. Utilizarea de oseltamivir nu trebuie să afecteze evaluarea persoanelor în vederea vaccinării antigripale anuale. Protecția împotriva gripei persistă numai pe perioada administrării de oseltamivir. Oseltamivir trebuie utilizat pentru tratamentul și prevenția gripei numai atunci când date epidemiologice corecte indică faptul că virusul gripal circulă în comunitate.

Susceptibilitatea la oseltamivir a tulpinilor de virus gripal circulante s-a dovedit a fi foarte variabilă (vezi pct. 5.1). Ca urmare, medicii trebuie să ia în considerare cele mai recente informații disponibile referitoare la modelele de susceptibilitate la oseltamivir ale virusurilor care circulă în prezent, atunci când decid utilizarea oseltamivir.

Afecțiune severă concomitentă

Nu sunt disponibile informații cu privire la siguranța și eficacitatea oseltamivirului la pacienții cu orice afecțiune suficient de severă sau instabilă pentru a fi considerată cu risc iminent de spitalizare.

Pacienți imunodeprimați

Eficacitatea oseltamivirului în tratamentul sau profilaxia gripei la pacienții imunodeprimați nu a fost ferm stabilită (vezi pct. 5.1).

Afecțiune cardiacă/respiratorie

Eficacitatea oseltamivirului în tratamentul pacienților cu afecțiuni cardiace și/sau respiratorii cronice nu a fost stabilită. Nu a fost observată nicio diferență în incidența complicațiilor între grupele cu tratament și cele cu administrare de placebo la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

În prezent, nu există date disponibile care să permită o recomandare de doze la copiii prematuri (vârsta post-concepțională < 36 săptămâni).

Insuficiență renală severă

Se recomandă ajustarea dozei, atât pentru tratament cât și pentru prevenție, la adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) și adulții cu insuficiență renală severă. La sugarii și copiii (cu vârsta de 1 an sau mai mari) cu insuficiență renală nu sunt disponibile date clinice suficiente pentru a se putea face orice recomandare privind dozele (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Evenimente neuropsihice

În timpul tratamentului cu oseltamivir au fost raportate evenimente neuropsihice la pacienții cu gripă, în special la copii și adolescenți. Aceste evenimente au fost raportate și la pacienți cu gripă care nu au utilizat oseltamivir. Pacienții trebuie atent monitorizați în ceea ce privește modificările de comportament iar beneficiile și riscurile continuării tratamentului trebuie evaluate cu atenție pentru fiecare pacient (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Proprietățile farmacocinetice ale oseltamivirului, cum sunt legarea scăzută de proteine și metabolizarea independentă de CYP450 și de sistemele glucuronidazei (vezi pct. 5.2), sugerează că sunt puțin probabile interacțiunile medicamentoase semnificative clinic care să implice aceste mecanisme.

Probenecid

La pacienții cu funcție renală normală nu este necesară ajustarea dozelor la administrarea concomitentă de probenecid. Administrarea concomitentă de probenecid, un inhibitor potent al căii anionice a secreției tubulare renale, determină o creștere de aproximativ 2 ori a expunerii la metabolitul activ al oseltamivirului.

Amoxicilină

Oseltamivirul nu interacționează cinetic cu amoxicilina, care este eliminată pe aceeași cale, sugerând că interacțiunea oseltamivirului cu această cale este redusă.

Eliminare renală

Interacțiuni medicamentoase importante clinic implicând competiția pentru secreția tubulară renală sunt puțin probabile, pe baza limitelor de siguranță cunoscute pentru cele mai multe dintre aceste substanțe, caracteristicilor eliminării metabolitului activ (filtrare glomerulară și secreție tubulară anionică) și capacității de excreție a acestor căi. Totuși, este necesară precauție la prescrierea oseltamivirului la pacienți atunci când se administrează concomitent medicamente cu indice terapeutic îngust (de exemplu clorpropamidă, metotrexat, fenilbutazonă).

Informații suplimentare

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între oseltamivir sau metabolitul său principal, la administrarea concomitentă a oseltamivirului cu paracetamol, acid acetilsalicilic, cimetidină, antiacide (hidroxid de magneziu și aluminiu și carbonați de calciu), rimantadină sau warfarină (la pacienții tratați cu warfarină în doze stabilite și fără gripă).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Gripa este asociată cu efecte adverse asupra sarcinii și fătului, cu un risc de malformații congenitale majore, incluzând defecte cardiace congenitale. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide expuse la oseltamivir, provenite din rapoartele de după punerea pe piață și din studiile observaționale (mai mult de 1000 paciente expuse în timpul primului trimestru de sarcină) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neonatale determinate de administrarea de oseltamivir.

Cu toate acestea, într-un studiu observațional, în timp ce riscul general de malformație nu a fost crescut, rezultatele pentru defectele cardiace congenitale majore, diagnosticate în decurs de 12 luni de la naștere, nu au fost concludente. În acest studiu, rata defectelor cardiace congenitale majore după expunerea la oseltamivir în timpul primului trimestru de sarcină a fost de 1,76% (7 sugari din 397 sarcini), comparativ cu 1,01% în cazul sarcinilor neexpuse din populația generală (Raportul probabilităților 1,75, Interval de Încredere 95% 0,51 până la 5,98). Semnificația clinică a acestui aspect nu este clară, deoarece studiul are o putere statistică limitată. În plus, acest studiu a avut un număr prea mic de pacienți pentru a evalua individual, cu certitudine, tipurile de malformații majore; în plus, femeile expuse la oseltamivir și cele neexpuse nu au putut fi comparate pe deplin, în special dacă au avut sau nu gripă.

Studiile efectuate la animale nu au indicat prezența toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Utilizarea oseltamivir capsule poate fi luată în considerare pe perioada sarcinii, dacă este necesar și după analizarea informațiilor disponibile privind siguranța și beneficiile (pentru datele privind beneficiile la femeile gravide vă rugăm să citiți pct. 5.1 “Tratamentul gripei la femei gravide”), precum și a patogenității tulpinii de virus gripal circulante.

Alăptarea

La femelele de șobolani care alăptează, oseltamivir și metabolitul său activ se elimină în lapte. Există informații disponibile foarte limitate privind copiii alăptați de mame care sunt tratate cu oseltamivir și excreția de oseltamivir în laptele uman. Date limitate au demonstrat că oseltamivir și metabolitul său activ au fost detectați în laptele uman, cu toate acestea concentrațiile au fost mici, ceea ce a dus la o doză mai mică decât cea terapeutică la sugar. Luând în considerare aceste informații, patogenitatea tulpinii de virus gripal circulante și antecedentele personale ale femeii care alăptează, administrarea de oseltamivir poate fi luată în considerare în cazul în care există beneficii potențiale clare pentru mamele care alăptează.

Fertilitatea

Pe baza datelor nonclinice, nu există nicio dovadă că oseltamivir ar avea un efect asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Oseltamivir nu are influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al oseltamivirului se bazează pe datele din studii clinice de la 6049 pacienți adulți/adolescenți și 1473 pacienți copii la care s-a administrat oseltamivir sau placebo pentru gripă și pe datele de la 3990 pacienți adulți/adolescenți și 253 pacienți copii la care s-a administrat oseltamivir sau placebo/fără tratament pentru profilaxia gripei. În plus, la 245 pacienți imunodeprimați (inclusiv 7 adolescenți și 39 copii) s-a administrat oseltamivir capsule pentru tratarea gripei și la 475 pacienți imunodeprimați (inclusiv 18 copii, dintre care 10 tratați cu oseltamivir și 8 cu placebo) s-a administrat oseltamivir capsule sau placebo pentru profilaxia gripei.

La adulți/adolescenți, cele mai frecvente reacții adverse (RA) raportate au fost greața și vărsăturile în studiile de tratament, respectiv greața în studiile de prevenție. Majoritatea acestor RA au fost raportate o singură dată în prima sau a doua zi de tratament și s-au remis spontan în 1-2 zile. La copii, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost vărsăturile. La majoritatea pacienților, aceste RA nu au dus la oprirea tratamentului cu oseltamivir.

De la punerea pe piață a oseltamivir, au fost raportate rar următoarele reacții adverse: reacții anafilactice și anafilactoidice, tulburări hepatice (hepatită cu evoluție fulminantă, tulburare a funcției hepatice și icter), angioedem, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, hemoragii gastrointestinale și tulburări neuropsihice. (Referitor la tulburările neuropsihice, vezi pct. 4.4.)

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

RA enumerate în tabelele de mai jos se înscriu în următoarele categorii: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$) și foarte rare ($< 1/10.000$). RA sunt adăugate în categoria corespunzătoare din tabele în conformitate cu analiza datelor colectate din studii clinice.

Tratamentul și prevenția gripei la adulți și adolescenți:

În studiile de tratament și prevenție la adulți/adolescenți, RA care au apărut cel mai frecvent la doza recomandată (75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile pentru tratament și 75 mg o dată pe zi timp de până la 6 săptămâni pentru profilaxie) sunt prezentate în Tabelul 1.

Profilul de siguranță raportat la pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată de oseltamivir pentru profilaxie (75 mg o dată pe zi timp de până la 6 săptămâni) a fost similar din punct de vedere calitativ cu cel observat în studiile de tratament, în pofida duratei mai mari de administrare a tratamentului din cadrul studiilor de profilaxie.

Tabel 1 **Reacțiile adverse raportate în studiile clinice care investighează oseltamivir pentru tratamentul și prevenția gripei la adulți și adolescenți sau în experiența după punerea pe piață**

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse în funcție de frecvență			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări		Bronșită, Herpes simplex, Rinofaringită, Infecții ale tractului respirator superior, Sinuzită		
Tulburări hematologice și limfatice				Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție de hipersensibilitate	Reacții anafilactice, Reacții anafilactoidice
Tulburări psihice				Agitație, Comportament anormal, Anxietate, Confuzie, Manie,

				Delir, Halucinații, Coșmaruri, Automutilare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Insomnie	Modificări ale stării de conștiență, Convulsii	
Tulburări oculare				Tulburare de vedere
Tulburări cardiace			Aritmie cardiacă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, Durere în gât, Rinoree		
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături, Durere abdominală (incluzând durere la nivelul etajului abdominal superior), Dispepsie		Hemoragii gastrointestinale, Colită hemoragică
Tulburări hepatobiliare			Valori serice crescute ale enzimelor hepatice	Hepatită cu evoluție fulminantă, Insuficiență hepatică, Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Eczeme, Dermatită, Erupție cutanată tranzitorie, Urticarie	Angioedem, Eritem polimorf, Sindrom Stevens-Johnson, Necroliză epidermică toxică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere, Amețeli (incluzând vertij), Fatigabilitate, Pirexie, Durere la nivelul membrelor		

Tratamentul și prevenția gripei la copii:

În total, 1473 copii (incluzând copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani și copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani) au participat în studii clinice cu oseltamivir administrat pentru tratamentul gripei. Dintre aceștia, la 851 copii s-a administrat tratament cu oseltamivir sub formă de suspensie. În total, la 158 copii s-a administrat doza recomandată de oseltamivir, o dată pe zi, într-un studiu de profilaxie post-expunere în familie (n = 99), un studiu de profilaxie sezonieră la copii cu durată de 6 săptămâni (n = 49) și un studiu de profilaxie sezonieră la copii imunocompromiși cu durată de 12 săptămâni (n = 10).

Tabelul 2 arată RA raportate cel mai frecvent în studiile clinice la copii.

Tabel 2 Reacțiile adverse raportate în studiile clinice care investighează oseltamivir pentru tratamentul și prevenția gripei la copii (scheme terapeutice în funcție de vârstă/greutate [30 mg până la 75 mg o dată pe zi])

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse în funcție de frecvență			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări		Otită medie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee		
Tulburări oculare		Conjunctivită (incluzând eritem ocular, secreții oculare și dureri oculare)		
Tulburări acustice și vestibulare		Durere auriculară	Afecțiuni ale membranei timpanice	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse, Congestie nazală	Rinoree		
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Durere abdominală (incluzând durere la nivelul etajului abdominal superior), Dispepsie, Greață		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Dermatită (incluzând dermatită alergică și atopică)	

Descrierea anumitor reacții adverse

Tulburări psihice și ale sistemului nervos

Gripa poate fi asociată cu o varietate de simptome neurologice și tulburări comportamentale, care pot include evenimente precum halucinații, delir și comportament anormal, în unele cazuri fiind letale. Aceste evenimente pot apărea în contextul encefalitei sau encefalopatiei, dar pot apărea și fără o afecțiune gravă evidentă.

La pacienții cu gripă cărora li s-a administrat oseltamivir, s-au raportat după punerea pe piață convulsii și delir (incluzând simptome precum alterarea nivelului de conștiență, confuzie, comportament anormal, manie, halucinații, agitație, anxietate, coșmaruri), în foarte puține cazuri determinând automutilare sau deces. Aceste evenimente au fost raportate în principal la pacienții copii și adolescenți și cel mai adesea au avut un debut brusc și o rezoluție rapidă. Legătura dintre administrarea oseltamivir și aceste evenimente nu este cunoscută. Astfel de evenimente neuropsihice au fost raportate și la pacienții cu gripă care nu au utilizat oseltamivir.

Tulburări hepatobiliare

Tulburări ale sistemului hepatobiliar, incluzând hepatită și valori serice crescute ale enzimelor hepatice, la pacienții cu afecțiuni asemănătoare gripei. Aceste cazuri includ hepatită fulminantă letală/insuficiență hepatică.

Alte grupe speciale de pacienți

Populație pediatrică (sugari cu vârsta sub un an)

În două studii privind determinarea profilului farmacocinetic, farmacodinamic și de siguranță al tratamentului cu oseltamivir la 135 de copii cu vârsta sub un an infectați cu virusul gripal, profilul de siguranță a fost similar în cadrul cohortelor de vârstă, evenimentele adverse raportate cel mai frecvent fiind vărsăturile, diareea și eritemul fesier (vezi pct. 5.2). Există date insuficiente cu privire la sugarii cu vârsta post-concepțională mai mică de 36 de săptămâni.

Informațiile disponibile privind siguranța administrării de oseltamivir pentru tratamentul gripei la sugarii cu vârsta sub un an din studiile observaționale prospective și retrospective (totalizând împreună mai mult de 2400 de copii din aceeași clasă de vârstă), din baza de date de cercetare epidemiologică și din rapoartele de după punerea pe piață sugerează că profilul de siguranță la sugarii cu vârsta sub un an este similar cu profilul de siguranță stabilit pentru sugarii cu vârsta de un an și peste.

Pacienți vârstnici și pacienți cu afecțiuni cardiace și/sau respiratorii cronice

Populația inclusă în studiile de tratament al gripei este reprezentată de adulți/adolescenți sănătoși din celelalte puncte de vedere și pacienți „cu risc” (pacienți cu risc crescut de apariție a complicațiilor asociate gripei, de exemplu pacienți vârstnici și pacienți cu boală cardiacă sau respiratorie cronică). În general, profilul de siguranță la pacienții „cu risc” a fost similar din punct de vedere calitativ cu cel al adulților/adolescenților sănătoși din celelalte puncte de vedere.

Pacienți imunodeprimați

Tratamentul gripei la pacienții imunodeprimați a fost evaluat în două studii clinice, în care pacienților li s-a administrat doza standard sau scheme de tratament cu doze crescute de oseltamivir (doze duble sau triple) (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al oseltamivirului observat în aceste studii a fost în concordanță cu cel observat în studiile clinice anterioare, în care oseltamivir a fost administrat pentru tratarea gripei la pacienții non-imunodeprimați, din toate grupele de vârstă (pacienți sănătoși din celelalte puncte de vedere sau pacienți „cu risc” [adică cei cu comorbidități respiratorii și/sau cardiace]). Reacția adversă cea mai frecvent raportată la copiii imunodeprimați a fost reprezentată de vărsături (28%).

Într-un studiu de profilaxie cu durata de 12 săptămâni la 475 pacienți imunodeprimați, incluzând 18 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani sau peste, profilul de siguranță la cei 238 pacienți cărora li s-a administrat oseltamivir a fost asemănător cu cel observat anterior în studiile clinice de profilaxie cu oseltamivir.

Copii cu astm bronșic preexistent

În general, profilul reacțiilor adverse la copiii cu astm bronșic preexistent a fost similar din punct de vedere calitativ cu cel al copiilor sănătoși din celelalte puncte de vedere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost primite raportări de supradozaj cu oseltamivir din studiile clinice și ulterior punerii pe piață. În majoritatea cazurilor de supradozaj raportate, nu au fost raportate reacții adverse.

Reacțiile adverse raportate după supradozaj au fost similare ca tip și distribuție cu cele observate la dozele terapeutice de oseltamivir, descrise la pct. 4.8 Reacții adverse.

Nu se cunoaște niciun antidot specific.

Copii și adolescenți

Supradozajul a fost raportat mai frecvent la copii, decât la adulți și adolescenți.

Trebuie luate măsuri de precauție la prepararea și administrarea medicamentelor care conțin oseltamivir, la copii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale sistemice, inhibitori de neuraminidază, codul ATC: J05AH02

Fosfatul de oseltamivir este un precursor pentru metabolitul activ (oseltamivir carboxilat). Metabolitul activ este un inhibitor selectiv al neuraminidazelor virusului gripal, care sunt glicoproteine de pe suprafața virionului. Activitatea neuraminidazelor virale este importantă atât pentru pătrunderea virusului în celulele neinfectate cât și pentru eliberarea particulelor virale recent formate din celulele infectate și pentru răspândirea în continuare a virusului infectant în organism.

Oseltamivirul carboxilat inhibă *in vitro* neuraminidazele virusului gripal A și B. Fosfatul de oseltamivir inhibă infectarea cu virusul gripal și replicarea *in vitro*. *In vivo*, la modelele animale infectate cu virusul gripal, oseltamivirul administrat oral inhibă replicarea și patogenitatea virusului gripal tip A și tip B, la expuneri antivirale similare cu cele atinse la om cu doza de 75 mg de două ori pe zi.

Activitatea antivirală a oseltamivirului a fost evaluată pentru virusul gripal de tip A și tip B prin studii experimentale la voluntari sănătoși.

Valorile CI₅₀ ale oseltamivir pentru neuraminidaza virusului gripal A izolat clinic sunt cuprinse între 0,1 nM și 1,3 nM și pentru a virusului gripal B a fost de 2,6 nM. În studiile publicate s-au observat valori mai mari ale CI₅₀ pentru virusul gripal B, până la o valoare mediană de 8,5 nM.

Studii clinice

Tratamentul infecției gripale

Această indicație se bazează pe studii clinice realizate în cazul gripei apărute în mod natural, la care virusul predominant al infecției a fost virusul gripal de tip A.

Oseltamivirul este eficace numai împotriva îmbolnăvirii determinate de virusul gripal. De aceea, analiza statistică este prezentată numai pentru subiecții infectați cu virusul gripal. În grupul de studiu care a inclus atât subiecți cu test pozitiv pentru virusul gripal cât și subiecți negativi (ITT), eficacitatea primară a fost redusă proporțional cu numărul subiecților negativi. În totalul populației tratate, infecția gripală a fost confirmată la 67% (interval 46% - 74%) dintre pacienții recrutați. Dintre pacienții vârstnici, 64% au avut test pozitiv iar dintre cei cu boli cardiace și/sau respiratorii cronice au avut test pozitiv 62%. În toate studiile de faza III pacienții au fost recrutați numai în perioada în care virusul gripal a circulat în comunitatea locală.

Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste: pacienții au fost eligibili dacă au raportat în decurs de 36 ore instalarea simptomelor, au avut febră $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, însoțită de cel puțin un simptom respirator

(tuse, simptome nazale și durere în gât) și de cel puțin un simptom sistemic (mialgie, frisoane/transpirație, stare generală de rău, fatigabilitate sau cefalee). Într-un grup de analiză a tuturor adulților și adolescenților cu test pozitiv (N=2413) înrolați în studii de tratament cu oseltamivir, administrarea dozei de 75 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile a redus valoarea mediană a duratei bolii gripale cu aproximativ o zi, de la 5,2 zile (Î 95% 4,9-5,5 zile) în grupul cu administrare de placebo la 4,2 zile (Î 95% 4,0-4,4 zile; $p \leq 0,0001$).

Proporția subiecților care au dezvoltat complicații precizate la nivelul tractului respirator inferior (în principal bronșite) tratate cu antibiotice a fost redusă de la 12,7% (135/1063) în grupul cu administrare de placebo la 8,6% (116/1350) la subiecții tratați cu oseltamivir ($p=0,0012$).

Tratamentul gripei la grupele de pacienți cu risc crescut: valoarea mediană a duratei gripei nu a fost redusă semnificativ la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și la subiecții cu afecțiuni cardiace și/sau respiratorii cronice la care s-a administrat oseltamivir 75 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile. Durata totală a febrei a fost redusă cu o zi în grupurile tratate cu oseltamivir. La pacienții vârstnici cu test pozitiv la virusul gripal, oseltamivir a redus în mod semnificativ incidența complicațiilor precizate la nivelul tractului respirator inferior (în principal bronșite) tratate cu antibiotice de la 19% (52/268) în grupul cu administrare de placebo, la 12% (29/250) la subiecții tratați cu oseltamivir ($p=0,0156$).

La pacienții cu test pozitiv la virusul gripal cu afecțiuni respiratorii și/sau cardiace cronice, incidența asociată complicațiilor la nivelul tractului respirator inferior (în principal bronșite) tratate cu antibiotice a fost de 17% (22/133) în grupul cu administrare de placebo și de 14% (16/118) în grupul tratat cu oseltamivir ($p=0,5976$).

Tratamentul gripei la femeile gravide: nu au fost efectuate studii clinice controlate privind utilizarea oseltamivir la femeile gravide; cu toate acestea, studiile din perioada ulterioară punerii pe piață și cele retrospective observaționale arată beneficiul schemelor terapeutice existente pentru această grupă de pacienți, referitor la gradul scăzut de morbiditate/mortalitate. Cu toate că rezultatele analizelor farmacocinetice indică o expunere mai scăzută la metabolitul activ, nu se recomandă ajustarea dozelor la femeile gravide în tratamentul sau profilaxia gripei (vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice, Grupe speciale de pacienți).

Tratamentul gripei la copii: într-un studiu la copii sănătoși din alte puncte de vedere (65% cu test pozitiv la virusul gripal), cu vârsta cuprinsă între un an și 12 ani (vârsta medie de 5,3 ani), care au avut febră ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) plus, fie tuse sau coriză, 67% dintre pacienții cu test pozitiv la virusul gripal au fost infectați cu virus gripal A și 33% cu virus gripal B. Tratamentul cu oseltamivir, început în decurs de 48 de ore de la instalarea simptomelor, a redus semnificativ timpul până la vindecarea bolii (definită ca revenire simultană la sănătatea normală și la activitățile normale și reducerea febrei, tusei și corizei) cu 1,5 zile (Î 95% 0,6 – 2,2 zile; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo. Oseltamivirul a redus incidența otitei medii acute de la 26,5% (53/200) în grupul cu administrare de placebo la 16% (29/183) la copiii tratați cu oseltamivir ($p=0,013$).

Un al doilea studiu a fost efectuat la 334 de copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani dintre care 53,6% au avut test pozitiv la virusul gripal. În grupul de tratament cu oseltamivir, valoarea mediană a duratei bolii nu a fost redusă semnificativ. Până în ziua 6 (ultima zi de tratament) VEMS a crescut cu 10,8% la grupul de tratament cu oseltamivir, comparativ cu 4,7% în cazul placebo ($p=0,0148$), la acest grup.

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu oseltamivir în una sau mai multe subgrupuri ale populației pediatrice, în tratamentul gripei. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind administrarea pediatrică.

Indicația pentru sugarii cu vârsta sub 1 an se bazează pe extrapolarea datelor privind eficacitatea în cazul copiilor cu vârsta mai mare, iar dozele recomandate se bazează pe datele privind modelarea farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

Tratamentul infecției cu virusul gripal B: în total, 15% din populația cu test pozitiv la virusul gripal a fost infectată cu virus gripal B, proporțiile încadrându-se de la 1 la 33% în studii individuale. Valoarea mediană a duratei bolii la subiecții infectați cu virusul gripal B nu a fost semnificativ diferită între grupurile de tratament în studiile individuale. Datele de la 504 subiecți infectați cu virusul gripal B au fost adunate din toate studiile pentru a fi analizate. Oseltamivirul a redus timpul de ameliorare a tuturor simptomelor cu 0,7 zile (ÎI 95% 0,1-1,6 zile; $p=0,022$) și durata febrei ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), a tusei și a corizei cu o zi (ÎI 95% 0,4-1,7 zile; $p<0,001$), comparativ cu placebo.

Tratamentul gripei la pacienții imunodeprimați: un studiu randomizat, dublu-orb pentru evaluarea siguranței și caracterizarea efectelor oseltamivir asupra dezvoltării virusului gripal rezistent (analiză primară) la pacienții imunodeprimați infectați cu gripă a inclus 151 pacienți adulți, 7 adolescenți și 9 copii, evaluabili sub aspectul eficacității oseltamivir (analiză secundară, nealimentată). Studiul a inclus pacienți cu transplant de organ solid [TOS], pacienți cu transplant de celule stem haematopoietice [TCSH], pacienți cu test HIV pozitiv cu un număr de celule $\text{CD4}^{+} < 500 \text{ celule/mm}^3$, pacienți sub terapie sistemică imunosupresoare și pacienți cu malignitate haematologică. Acești pacienți au fost randomizați pentru a fi tratați, în decurs de 96 de ore de la debutul simptomelor, pentru o perioadă de 10 zile. Schemele de tratament au fost: doza standard (75 mg sau doza ajustată în funcție de greutate pentru copii) de două ori pe zi (73 de pacienți adulți, 4 pacienți adolescenți și 4 copii) sau doza dublă (150 mg sau doza ajustată în funcție de greutate pentru copii) de două ori pe zi (78 de pacienți adulți, 3 pacienți adolescenți și 5 copii) de oseltamivir.

Timpul mediu de rezolvare a simptomelor (TMRS) pentru pacienții adulți și adolescenți a fost similar între grupul cu doză standard (103,4 ore [ÎI 95%, 75,4-122,7]) și grupul cu doză dublă (107,2 ore [ÎI 95%, 63,9-140,0]). TMRS pentru copii a fost variabil și interpretarea este limitată de dimensiunea redusă a eșantionului. Proporția de pacienți adulți cu infecții secundare în grupul cu doză standard și în grupul cu doză dublă a fost comparabilă (8,2% față de 5,1%). În cazul adolescenților și copiilor, doar un pacient (un adolescent) din grupul cu doza standard a prezentat o infecție secundară (sinuzită bacteriană).

A fost efectuat un studiu farmacocinetic și farmacodinamic la copiii (cu vârsta ≤ 12 ani, $n=30$) imunodeprimați sever, cărora li s-a administrat tratament standard (75 mg sau doza ajustată în funcție de greutate, administrată de două ori pe zi), comparativ cu doză triplă (225 mg sau doza ajustată în funcție de greutate, administrată de două ori pe zi) de oseltamivir pentru o perioadă de ajustare a dozei de 5 până la 20 zile, dependentă de durata de infectare cu virus (durata medie a tratamentului: 9 zile). Niciun pacient din grupul cu doza standard și 2 pacienți din grupul cu doza triplă au raportat infecții bacteriene secundare (bronșite și sinuzite).

Prevenția gripei

Eficacitatea oseltamivirului în prevenția gripei contractate natural a fost demonstrată într-un studiu de prevenție post-expunere în familie și în două studii de prevenție sezonieră. Parametrul de eficacitate primar pentru toate aceste studii a fost incidența gripei confirmate în laborator. Virulența epidemiilor de gripă nu este predictibilă și variază între regiuni și de la sezon la sezon, de aceea numărul necesar de tratamente (NNT) pentru prevenirea unui caz de gripă variază.

Prevenția post-expunere: într-un studiu asupra contactilor (12,6% vaccinați împotriva gripei) cu un caz de gripă luat în evidență, tratamentul cu oseltamivir 75 mg o dată pe zi a început în decurs de 2 zile de la debutul simptomelor la cazurile de gripă luate în evidență și a continuat timp de șapte zile. Gripa a fost confirmată la 163 din 377 de cazuri luate în evidență. Oseltamivir a redus semnificativ incidența gripei cu manifestări clinice care a apărut la contactii cu un caz de gripă confirmată de la 24/200 (12%) în grupul cu administrare de placebo la 2/205 (1%) în grupul tratat cu oseltamivir (reducere de 92% [ÎI 95% 6-16; $p \leq 0,0001$]). Numărul necesar de tratamente (NNT) la contactii cu cazuri reale de gripă a fost de 10 (ÎI 95% 9-12) și în toată populația (ITT) indiferent de statusul infecției la cazurile luate în evidență a fost de 16 (ÎI 95% 15-19).

Eficacitatea oseltamivir în prevenția bolii gripale contractate natural a fost demonstrată într-un studiu de prevenție post-expunere în familie, care a inclus adulți, adolescenți și copii cu vârsta între 1 și 12 ani, atât ca și cazuri luate în evidență, cât și posibili contacti familiali. Parametrul primar al eficacității

pentru acest studiu a fost incidența gripei manifeste clinic, confirmată de laborator. Profilaxia cu oseltamivir a durat 10 zile. În populația totală s-a constatat o reducere a incidenței gripei manifeste clinic confirmată de laborator de la 20% (27/136) în grupul la care nu s-a administrat tratament de prevenție, la 7% (10/135) în grupul la care s-a administrat tratament de prevenție (62,7% reducere, [Î 95% 26,0-81,2; p=0,0042]). Pentru cazurile familiale luate în evidență infectate cu virusul gripal, s-a constatat o reducere a incidenței gripei de la 26% (23/89) în grupul la care nu s-a administrat tratament de prevenție, la 11% (9/84) în grupul la care s-a administrat tratament de prevenție (58,5% reducere, [Î 95% 15,6-79,6; p=0,0114]).

Incidența gripei manifeste clinic confirmată de laborator, conform unui subgrup de analiză la copii cu vârsta de la 1 la 12 ani, a fost semnificativ redusă de la 19% (21/111) în grupul la care nu s-a administrat tratament de prevenție, la 7% (7/104) în grupul la care s-a administrat tratament de prevenție (64,4% reducere, [Î 95% 15,8-85,0; p=0,0188]). La copiii care inițial nu au fost purtători de virus, incidența gripei manifeste clinic confirmată de laborator a fost redusă de la 21% (15/70) în grupul la care nu s-a administrat tratament de prevenție la 4% (2/47) în grupul la care s-a administrat tratament de prevenție (80,1% reducere, [Î 95% 22,0-94,9; p=0,0206]). NNT pentru populația pediatrică totală a fost de 9 (Î 95% 7-24) și 8 (Î 95% 6, limita superioară nu se poate estima) în populația totală (ITT) și respectiv în grupul contactilor copii pentru cazurile infectate luate în evidență (ITTII).

Prevenția post-expunere în cazul gripei la copiii cu vârsta mai mică de 1 an, în timpul unei pandemii: prevenția în timpul unei pandemii de gripă nu a fost studiată în studii clinice controlate la copii cu vârsta între 0-12 luni. Vezi pct. 5.2 pentru detalii privind simularea expunerii.

Prevenția în timpul unei epidemii de gripă în comunitate: într-o analiză centralizată a altor două studii conduse la pacienți adulți sănătoși din alte puncte de vedere, nevaccinați, administrarea dozei de oseltamivir 75 mg o dată pe zi timp de 6 săptămâni a redus semnificativ incidența gripei cu manifestări clinice de la 25/519 (4,8%) în grupul la care s-a administrat placebo la 6/520 (1,2%) la grupul tratat cu oseltamivir (reducere de 76% [Î 95% 1,6 – 5,7; p=0,0006]) în timpul unei epidemii de gripă în comunitate. NNT în acest studiu a fost 28 (Î 95% 24-50). Într-un studiu asupra unor pacienți vârstnici aflați în centre de îngrijire, unde 80% dintre aceștia au fost vaccinați în sezonul studiului, administrarea de oseltamivir 75 mg o dată pe zi timp de 6 săptămâni a redus semnificativ incidența gripei cu manifestări clinice de la 12/272 (4,4%) la grupul cu administrare de placebo la 1/276 (0,4%) la grupul tratat cu oseltamivir (reducere de 92%, [Î 95% 1,5 – 6,6; p=0,0015]). NNT în acest studiu a fost 25 (Î 95% 23-62).

Profilaxia gripei la pacienții imunodeprimați: un studiu dublu-orb, placebo controlat, randomizat a fost desfășurat pentru profilaxia sezonieră a gripei la 475 pacienți imunodeprimați (388 pacienți cu transplant de organ solid [195 în grupul cu administrare de placebo; 193 în grupul cu administrare de oseltamivir], 87 pacienți cu transplant de celule stem hemopoetice [43 în grupul cu administrare de placebo; 44 în grupul cu administrare de oseltamivir], niciun pacient cu alte afecțiuni imunosupresoare), inclusiv 18 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani. Criteriul final principal de evaluare în acest studiu a fost incidența gripei manifestă clinic și confirmată de laborator, așa cum a fost determinată de cultura virală și/sau o creștere de patru ori a anticorpilor HAI. Incidența gripei manifestă clinic și confirmată de laborator a fost de 2,9% (7/238) în grupul cu administrare de placebo și de 2,1% (5/237) în grupul de tratament cu oseltamivir (Î 95 % -2,3 – 4,1%; p = 0,772).

Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea reducerii riscului de complicații.

Rezistența la oseltamivir

Studii clinice: riscul de apariție a virusurilor gripale cu susceptibilitate scăzută sau rezistență certă la oseltamivir a fost examinat în timpul studiilor clinice sponsorizate Roche. Dezvoltarea virusului rezistent la oseltamivir în timpul tratamentului a fost mai frecventă la copii decât la adulți, variind de la mai puțin de 1% la adulți până la 18% la sugari cu vârsta sub 1 an. În general, copiii care au fost găsiți purtători de virus rezistent la oseltamivir transmit virusul pentru o perioadă prelungită, comparativ cu subiecții infectați cu virusuri sensibile. Cu toate acestea, rezistența la oseltamivir

asociată tratamentului secundar nu afectează răspunsul la tratament și nu provoacă o prelungire a simptomelor gripei.

A fost observată o incidență generală mai mare a rezistenței la oseltamivir la pacienții adulți și adolescenți imunodeprimați tratați cu doză standard sau cu doză dublă de oseltamivir pentru o perioadă de 10 zile [14,5% (10/69) în grupul cu doză standard și 2,7% (2/74) în grupul cu doză dublă], comparativ cu datele din studiile cu pacienți adulți și adolescenți sănătoși din celelalte puncte de vedere tratați cu oseltamivir. Majoritatea pacienților adulți care au dezvoltat rezistență au fost primitorii de transplant (8/10 pacienți în grupul cu doză standard și 2/2 pacienți în grupul cu doză dublă). Majoritatea pacienților cu virus rezistent la oseltamivir au fost infectați cu gripă tip A și au avut o perioadă prelungită de infectare cu virus.

Incidența rezistenței la oseltamivir observată la copiii (≤ 12 ani) imunodeprimați tratați cu oseltamivir pe durata a două studii clinice și evaluați pentru rezistență a fost de 20,7% (6/29). Din cei șase copii imunodeprimați care au fost identificați cu rezistență la oseltamivir asociată tratamentului secundar, la 3 pacienți s-a administrat doza standard și la 3 pacienți doza mărită (doză dublă sau triplă). Majoritatea aveau leucemie limfoidă acută și vârsta ≤ 5 ani.

Incidența Rezistenței la Oseltamivir în Studiile Clinice

Grupe de pacienți	Pacienți cu mutații asociate cu rezistență (%)	
	Determinarea fenotipului*	Determinarea geno- și fenotipului*
Adulți și adolescenți	0,88% (21/2,382)	1,13% (27/2,396)
Copii (1-12 ani)	4,11% (71/1,726)	4,52% (78/1,727)
Sugari (<1 an)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* Determinarea completă a genotipului nu s-a făcut în toate studiile.

Profilaxia gripei

Studiile clinice efectuate până în prezent în perioada post-expunere (7 zile), post-expunere în cadrul grupurilor comunitare (10 zile) și în timpul sezonului de gripă (42 zile), nu au furnizat dovezi privind apariția rezistenței la medicament asociată cu utilizarea oseltamivir pentru prevenția gripei la pacienții imunocompetenți. Nu s-a observat niciun caz de rezistență în timpul unui studiu de profilaxie cu durata de 12 săptămâni efectuat la pacienți imunodeprimați.

Date clinice și de monitorizare: au fost detectate mutații spontane asociate cu scăderea susceptibilității *in vitro* la oseltamivir în cazul virusurilor gripale A și B izolate de la pacienți neexpuși la oseltamivir. În timpul tratamentului cu oseltamivir au fost izolate tulpini rezistente de la ambele categorii de pacienți (imunocompetenți și imunodeprimați). Pacienții imunodeprimați și copiii mici prezintă risc crescut de apariție a rezistenței la oseltamivir în timpul tratamentului.

La virusurile rezistente la oseltamivir izolate de la pacienți tratați cu oseltamivir și la tulpinile de laborator rezistente la oseltamivir ale virusurilor gripale s-au constatat mutații la nivelul neuraminidazelor N1 și N2. Mutațiile asociate cu rezistența tind a fi specifice subtipului viral. Începând cu anul 2007, rezistența asociată cu mutația H275Y a tulpinilor sezoniere H1N1 apărută în mod natural, a fost detectată sporadic. Sensibilitatea la oseltamivir și prevalența acestor tipuri de virusuri par să varieze sezonier și geografic. În anul 2008, mutația H275Y a fost găsită la > 99% din tulpinile gripale H1N1 circulante izolate în Europa. Gripa H1N1 din anul 2009 ("gripa porcină") a fost aproape uniform sensibilă la oseltamivir, cu raportări numai sporadice ale rezistenței în timpul administrării atât terapeutice cât și profilactice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Informații generale

Absorbție

Oseltamivirul este rapid absorbit din tractul gastrointestinal după administrarea pe cale orală de fosfat de oseltamivir (promedicament) și este transformat în proporție mare, în special de către esterazele hepatice, în metabolitul activ (oseltamivir carboxilat). Cel puțin 75% dintr-o doză administrată oral intră în circulația sistemică sub formă de metabolit activ. Expunerea la promedicament este mai mică de 5% față de metabolitul activ. Concentrațiile plasmatice atât ale promedicamentului cât și ale metabolitului activ sunt proporționale cu doza și nu sunt afectate de ingestia concomitentă de alimente.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a oseltamivirului carboxilat este de aproximativ 23 l la om, un volum echivalent cu lichidul extracelular. Pentru că activitatea neuraminidazei este extracelulară, oseltamivirul carboxilat se distribuie la toate situsurile de răspândire a virusului gripal. Legarea oseltamivirului carboxilat de proteinele plasmatice umane este neglijabilă (aproximativ 3%).

Metabolizare

Oseltamivirul este metabolizat în proporție mare în oseltamivir carboxilat de către esterazele localizate predominant în ficat. Studiile *in vitro* au demonstrat că nici oseltamivir și nici metabolitul activ nu sunt substraturi pentru sau inhibitori ai principalelor izoenzime ale citocromului P450. Nu s-au identificat *in vivo* conjugăți de faza 2 ale niciunuia dintre compuși.

Eliminare

Oseltamivirul absorbit este eliminat în principal (> 90%) prin transformare în oseltamivir carboxilat. Nu este metabolizat mai departe și se elimină prin urină. Concentrațiile plasmatice maxime ale oseltamivirului carboxilat scad, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 6 până la 10 ore la majoritatea subiecților. Metabolitul activ este eliminat în totalitate prin excreție renală. Clearance-ul renal (18,8 l/oră) depășește rata de filtrare glomerulară (7,5 l/oră) indicând faptul că secreția tubulară apare în plus față de filtrarea glomerulară. Mai puțin de 20% din doza administrată oral marcată radioactiv este eliminată prin materiile fecale.

Alte grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Sugarii cu vârsta mai mică de 1 an: farmacocinetica, farmacodinamica și siguranța oseltamivir au fost studiate în două studii clinice deschise, necontrolate, care au inclus copii cu vârsta sub un an infectați cu virusul gripal (n=135). Rata de clearance a metabolitului activ, corectată în funcție de greutatea corporală, scade în cazul pacienților cu vârsta sub un an. De asemenea, expunerile la metabolit variază mai mult în cazul sugarilor cu vârsta mai mică. Datele disponibile indică faptul că administrarea unei doze de 3 mg/kg la sugarii cu vârsta între 0 și 12 luni asigură expuneri la precursorul medicamentului și metabolit, preconizate a fi eficiente, cu un profil de siguranță comparabil cu cel observat la copiii cu vârsta mai mare și la adulții care utilizează doza aprobată (vezi pct. 4.1 și 4.2). Evenimentele adverse raportate au fost în concordanță cu profilul de siguranță stabilit pentru copiii cu vârsta mai mare. Nu există date disponibile pentru sugarii cu vârsta sub 1 an pentru prevenția post-expunere a gripei. Prevenția în timpul unui episod epidemic în comunitate nu a fost studiată la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Prevenția post-expunere în cazul gripei la copiii cu vârsta mai mică de 1 an, în timpul unei pandemii: simularea administrării unei doze de 3 mg/kg o dată pe zi la copii cu vârsta < 1 an arată o expunere în același interval sau mai mare decât cea a administrării unei doze de 75 mg o dată pe zi, la adulți. Expunerea nu o depășește pe cea observată în cazul tratamentului sugarilor < 1 an (3 mg/kg de două ori pe zi) și se anticipează că va avea ca rezultat un profil de siguranță comparabil (vezi pct. 4.8). Nu s-au efectuat studii privind profilaxia la copiii cu vârsta < 1 an.

Sugari și copii cu vârsta de 1 an sau mai mari: farmacocinetica oseltamivirului a fost evaluată în studii de farmacocinetică după administrarea de doză unică la sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani. Farmacocinetica după administrarea de doze repetate a fost studiată la un număr mic de copii înrolați într-un studiu clinic de eficacitate. Copiii mai mici au eliminat atât promedicamentul cât și metabolitul său activ mai repede decât adulții, acesta realizând o expunere

redușă la o anumită doză de mg/kg. Doze de 2 mg/kg au determinat expuneri la oseltamivir carboxilat comparabile cu cele obținute la adulții tratați cu o doză unică de 75 mg (aproximativ 1 mg/kg). Farmacocinetica oseltamivirului la copiii și adolescenții cu vârsta de 12 ani sau peste este similară cu cea constatăată la adulți.

Pacienți vârstnici

Expunerea la metabolitul activ la starea de echilibru a fost cu 25 până la 35% mai mare la pacienții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65 și 78 ani), comparativ cu adulții cu vârsta sub 65 ani, cărora li s-au administrat doze comparabile de oseltamivir. Timpii de înjumătățire observați la pacienții vârstnici au fost similari cu cei observați la adulții tineri. Pe baza expunerii la medicament și a tolerabilității, nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care există dovezi de insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min) (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Administrarea de 100 mg fosfat de oseltamivir de două ori pe zi, timp de 5 zile la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală a arătat că expunerea la oseltamivir carboxilat este invers proporțională cu afectarea funcției renale. Pentru scheme terapeutice vezi pct. 4.2.

Insuficiență hepatică

Studiile *in vitro* au concluzionat că la pacienții cu insuficiență hepatică nu se anticipează ca expunerea la oseltamivir să fie crescută semnificativ și nici expunerea la metabolitul activ să fie semnificativ scăzută (vezi pct. 4.2).

Femei gravide

O analiză centralizată a proprietăților farmacocinetice în funcție de grupele de pacienți indică faptul că schema terapeutică pentru oseltamivir descrisă la pct. 4.2 Doze și mod de administrare, determină o expunere mai mică (în medie de 30% în toate trimestrele) la metabolitul activ la femeile gravide, comparativ cu cele care nu sunt gravide. Totuși, expunerea previzionată mai scăzută continuă să fie mai mare decât concentrațiile plasmatice minime inhibitorii (valori ale IC_{50}) și asigură beneficiu terapeutic pentru o serie de tulpini ale virusului gripal. În plus, studiile observaționale evidențiază beneficiul schemei terapeutice actuale la această grupă de pacienți. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la femeile gravide în tratamentul sau profilaxia gripei (vezi pct. 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea).

Pacienți imunodeprimați

Analizele farmacocinetice ale populației au indicat că tratamentul cu oseltamivir la pacienții adulți, copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) imunodeprimați (așa cum este descris la pct. 4.2. Doze și mod de administrare) a determinat o expunere estimată crescută (de la aproximativ 5% până la 50%) la metabolitul activ, atunci când sunt comparați cu pacienții non-imunodeprimați cu clearance al creatininei comparabil. Datorită marjei de siguranță generoase a metabolitului activ, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienți pe baza statusului lor imunodeprimat. Cu toate acestea, pentru pacienții imunodeprimați cu insuficiență renală, dozele trebuie ajustate așa cum se arată la pct. 4.2. Doze și mod de administrare.

Analizele farmacocinetice și farmacodinamice din două studii realizate la pacienții imunodeprimați au indicat că nu există un beneficiu suplimentar semnificativ la expuneri mai mari decât cele obținute după administrarea dozei standard.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice, pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după administrarea de doze repetate și genotoxicitate, nu au relevat un risc special pentru om. Rezultatele studiilor convenționale de carcinogenitate efectuate la rozătoare au evidențiat o tendință dependentă de doză, de creștere a incidenței unor tumori care sunt tipice pentru speciile de rozătoare folosite. Luând în considerare toleranța expunerii în relație cu expunerea așteptată în timpul utilizării la om, aceste observații nu modifică relația risc-beneficiu la oseltamivir în indicațiile terapeutice aprobate.

Studiile de teratogenitate au fost efectuate la șobolan și iepure cu doze de până la 1500 mg/kg și zi, respectiv 500 mg/kg și zi. Nu s-a observat niciun efect asupra dezvoltării fetale. Un studiu asupra fertilității la șobolan cu doze de până la 1500 mg/kg/zi nu a demonstrat reacții adverse asupra ambelor sexe. În studiile pre- și postnatale la șobolan, s-a observat prelungirea parturii la doze de 1500 mg/kg și zi: marja de siguranță între expunerea la om și cea mai mare doză fără apariția reacțiilor adverse (500 mg/kg și zi) la șobolan este de 480 de ori mai mare pentru oseltamivir, respectiv de 44 ori mai mare pentru metabolitul activ. Expunerea fetală la șobolan și iepure a fost de aproximativ 15 până la 20% față de cea a mamei.

La femelele de șobolani care alăptează, oseltamivirul și metabolitul activ sunt eliminați în lapte. Date limitate indică faptul că oseltamivir și metabolitul său activ sunt eliminați în laptele uman. Extrapolarea datelor obținute la animale oferă date estimative de 0,01 mg/zi și 0,3 mg/zi pentru compușii respectivi.

Un risc potențial de sensibilizare cutanată la oseltamivir a fost observat într-un test de hipersensibilizare la cobai. Aproximativ 50% dintre animalele tratate cu substanța activă neformulată au manifestat eritem după un test de provocare la animalele expuse anterior. A fost detectată iritația reversibilă a ochilor la iepure.

În timp ce o singură doză cu administrare orală foarte mare de sare de fosfat de oseltamivir, de până la cea mai mare doză testată (1310 mg/kg), nu a indus reacții adverse la șobolanii adulți, aceste doze au determinat toxicitate la puii cu vârsta de 7 zile, inclusiv letalitate. Aceste reacții s-au observat la doze de 657 mg/kg și mai mari. La doza de 500 mg/kg nu au fost observate reacții adverse, inclusiv după tratament cronic (500 mg/kg și zi cu administrare între 7 și 21 zile post partum).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sinflu 30 mg capsule

Conținutul capsulei:

Amidon pregelatinizat (derivat din amidon de porumb)

Povidonă (K-29/32)

Croscarmeloză sodică

Talc

Stearilfumarat de sodiu

Capsula:

Corp galben intens:

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

Capac galben intens:

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

Sinflu 75 mg capsule

Conținutul capsulei:

Amidon pregelatinizat (derivat din amidon de porumb)

Povidonă (K-29/32)

Croscarmeloză sodică

Talc

Stearilfumarat de sodiu

Capsula:

Corp alb opac:

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Capac galben intens:

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-PVdC-PVC/Al cu 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului, Nr. 1, Municipiul Iași, Jud. Iași,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16089/2025/01

16090/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro> .