

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. № 20220233/34/35

Разрешение № BG/MA/MP-66360-J 21-08-2024

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бетафлу 30 mg твърди капсули
Betaflu 30 mg hard capsules

Бетафлу 45 mg твърди капсули
Betaflu 45 mg hard capsules

Бетафлу 75 mg твърди капсули
Betaflu 75 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Бетафлу 30 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа оселтамивиров фосфат, който се равнява на 30 mg оселтамивир (oseltamivir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

Бетафлу 45 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа оселтамивиров фосфат, който се равнява на 45 mg оселтамивир (oseltamivir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

Бетафлу 75 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа оселтамивиров фосфат, който се равнява на 75 mg оселтамивир (oseltamivir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бетафлу 30 mg твърди капсули

Бял гранулиран или леко уплътнен прах в капсула с размер 4. Твърдата капсула се състои от тяло в наситено жълто и капаче в наситено жълто.

Бетафлу 45 mg твърди капсули

Бял гранулиран или леко уплътнен прах в капсула с размер 4. Твърдата капсула се състои от бяло, непрозрачно тяло и бяло, непрозрачно капаче.

Бетафлу 75 mg твърди капсули

Бял гранулиран или леко уплътнен прах в капсула с размер 2. Твърдата капсула се състои от бяло, непрозрачно тяло и капаче в наситено жълто.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на грип

Оселтамивир е показан при възрастни и деца, включително доносени новородени, със симптоми типични за грип, когато грипният вирус циркулира в обществото. Доказана е ефикасност, когато лечението започне до два дни от началото на симптомите.



Профилактика на грип

- Постекспозиционна профилактика при лица на възраст 1 година или по-големи след контакт с клинично диагностициран случай на грип, когато в обществото циркулира грипен вирус.
- Уместността на приложението на оселтамивир за профилактика на грип трябва да се определя във всеки отделен случай според обстоятелствата и популацията, изискваща защита. При извънредни ситуации (напр. в случай на несъвпадане между циркулиращите и ваксиналните вирусни щамове и при пандемична ситуация) би могло да се обмисли сезонна профилактика при лица на възраст една година или по-големи.
- Оселтамивир е показан за профилактика на грип след експозиция при кърмачета на възраст под 1 година при избухване на грипна пандемия (вж. точка 5.2).

Оселтамивир не замества противогрипната ваксинация.

Приложението на антивирусни средства за лечение и профилактика на грип трябва да се решава въз основа на официалните препоръки. При вземане на решение за употреба на оселтамивир за лечение и профилактика трябва да се има предвид съществуващата информация относно характеристиките на циркулиращите вируси на грипа, наличната информация относно модела на чувствителността към лекарствата против грип за всеки сезон и значението на заболяването за различните географски области и популации пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дози от 75 mg могат да се прилагат или

- като една капсула от 75 mg, или
- като една капсула от 30 mg плюс една капсула от 45 mg.

Промислено произведен оселтамивир прах за перорална суспензия (6 mg/ml) е предпочитаният продукт за педиатрични и възрастни пациенти, които имат затруднения при преглъщането на капсули, или когато са необходими по-ниски дози.

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Лечение: При юноши (на възраст от 13 до 17 години) и възрастни препоръчителната перорална доза е 75 mg оселтамивир два пъти дневно в продължение на 5 дни.

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 5 дни	Препоръчителна доза за 10 дни* Имунокомпрометирани пациенти
>40 kg	75 mg два пъти дневно	75 mg два пъти дневно

* Препоръчителната продължителност на лечение при имунокомпрометирани възрастни и юноши е 10 дни. Вижте Специални популации. Имунокомпрометирани пациенти за повече информация.

Лечението трябва да се започне възможно най-рано в рамките на първите два дни от началото на грипните симптоми.

Профилактика след експозиция: При юноши (на възраст от 13 до 17 години) и възрастни препоръчителната доза за профилактика на грип след близък контакт със заразен човек е 75 mg оселтамивир веднъж дневно в продължение на 10 дни.



Телесно тегло	Препоръчителна доза за 10 дни	Препоръчителна доза за 10 дни Имунокомпрометирани пациенти
>40 kg	75 mg веднъж дневно	75 mg веднъж дневно

Лечението трябва да се започне възможно най-рано в рамките на първите два дни от контакта със заразен човек.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: Препоръчителната доза за профилактика на грип по време на епидемия в обществото е 75 mg оселтамивир веднъж дневно до 6 седмици (или до 12 седмици при имунокомпрометирани пациенти, вж. точка 4.4, 4.8 и 5.1).

Педиатрична популация

Деца на възраст от 1 до 12 години

За кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи, са налични Бетафлу 30 mg, 45 mg и 75 mg капсули. Също така може да е наличен оселтамивир прах за перорална суспензия, но не под тази търговска марка.

Лечение: За лечение на кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи, се препоръчват следните схеми на прилагане, коригирани според теглото:

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 5 дни	Препоръчителна доза за 10 дни* Имунокомпрометирани пациенти
10 kg до 15 kg	30 mg два пъти дневно	30 mg два пъти дневно
>15 kg до 23 kg	45 mg два пъти дневно	45 mg два пъти дневно
>23 kg до 40 kg	60 mg два пъти дневно	60 mg два пъти дневно
>40 kg	75 mg два пъти дневно	75 mg два пъти дневно

*Препоръчителната продължителност на лечение при имунокомпрометирани деца (≥ 1 година) е 10 дни. Вижте Специални популации. Имунокомпрометирани пациенти за повече информация.

Лечението трябва да се започне възможно най-рано в рамките на първите два дни от началото на грипните симптоми.

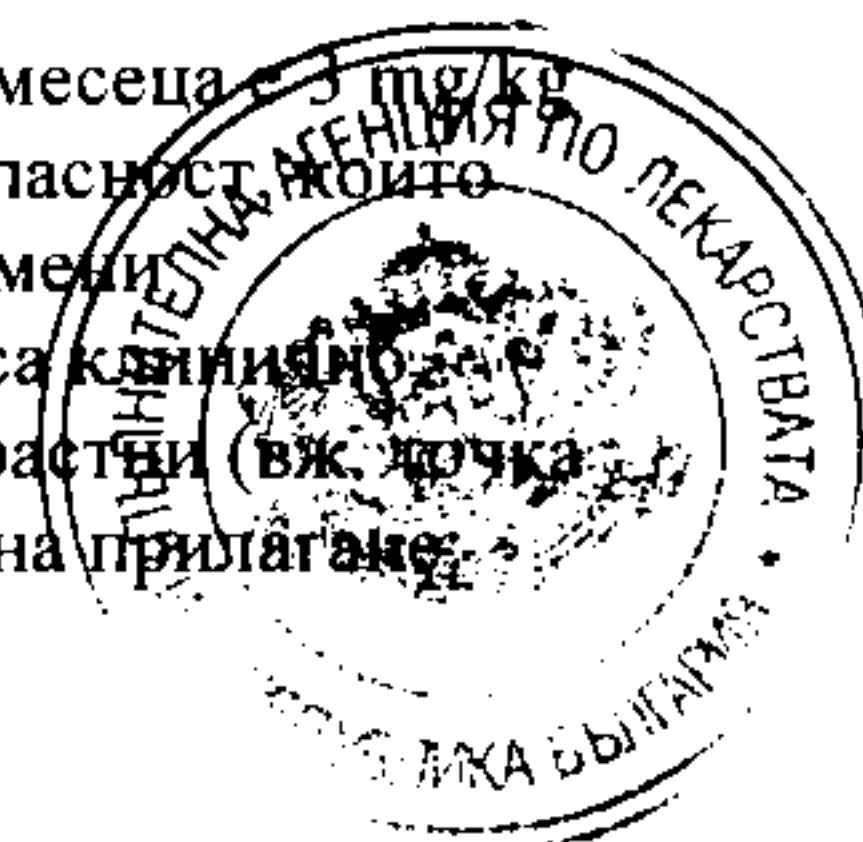
Профилактика след експозиция: Препоръчителната доза оселтамивир за профилактика след експозиция е:

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 10 дни	Препоръчителна доза за 10 дни Имунокомпрометирани пациенти
10 kg до 15 kg	30 mg веднъж дневно	30 mg веднъж дневно
>15 kg до 23 kg	45 mg веднъж дневно	45 mg веднъж дневно
>23 kg до 40 kg	60 mg веднъж дневно	60 mg веднъж дневно
>40 kg	75 mg веднъж дневно	75 mg веднъж дневно

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: Профилактиката по време на грипна епидемия не е проучвана при деца на възраст под 12 години.

Кърмачета на възраст 0 – 12 месеца

Лечение: Препоръчителната доза за лечение при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца е 5 mg/kg два пъти дневно. Тя се основава на фармакокинетични данни и данни за безопасност, които показват, че тази доза при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца осигурява плазмени концентрации на предлекарството и активния метаболит, които се очаква да са клинично ефикасни с профил на безопасност, сравним с този при по-големи деца и възрастни (вж. точка 5.2). При кърмачета на възраст 0 – 12 месеца се препоръчват следните схеми на прилагане:



Телесно тегло*	Препоръчителна доза за 5 дни	Препоръчителна доза за 10 дни** Имунокомпрометирани пациенти
3 kg	9 mg два пъти дневно	9 mg два пъти дневно
4 kg	12 mg два пъти дневно	12 mg два пъти дневно
5 kg	15 mg два пъти дневно	15 mg два пъти дневно
6 kg	18 mg два пъти дневно	18 mg два пъти дневно
7 kg	21 mg два пъти дневно	21 mg два пъти дневно
8 kg	24 mg два пъти дневно	24 mg два пъти дневно
9 kg	27 mg два пъти дневно	27 mg два пъти дневно
10 kg	30 mg два пъти дневно	30 mg два пъти дневно

*Тази таблица не съдържа всички възможни телесни тегла за тази популация. За всички пациенти на възраст под 1 година трябва да се използва доза от 3 mg/kg, независимо от теглото на пациента. Лечението трябва да се започне възможно най-рано в рамките на първите два дни от началото на грипните симптоми.

**Препоръчителната продължителност на лечение при имунокомпрометирани кърмачета (на възраст 0-12) месеца е 10 дни. Вижте *Специални популации. Имунокомпрометирани пациенти* за повече информация.

Тези препоръки за дозиране не са предназначени за недоносени кърмачета, т.е. тези с постконцепционна възраст под 36 седмици. Няма достатъчно данни за тези пациенти, тъй като за тях може да се наложи различна дозировка поради недоразвитост на физиологичните функции.

Постекспозиционна профилактика: Препоръчителната доза за профилактика при кърмачета на възраст под 1 година при избухване на грипна пандемия е половината от дневната доза за лечение. Тя се основава на клинични данни при кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи и възрастни, за които е доказано, че профилактична доза, еквивалентна на половината от дневната доза за лечение, е клинично ефикасна за профилактика на грип. При кърмачета на възраст 0 – 12 месеца се препоръчва следната схема на прилагане за профилактика, адаптирана според възрастта (вж. точка 5.2 за симулация на експозиция):

Възраст	Препоръчителна доза за 10 дни	Препоръчителна доза за 10 дни Имунокомпрометирани пациенти
0 - 12 месеца	3 mg/kg веднъж дневно	3 mg/kg веднъж дневно

Тази препоръка за дозиране не е предназначена за недоносени кърмачета, т.е. тези с постконцепционна възраст под 36 седмици. Няма достатъчно данни за тези пациенти, тъй като за тях може да се наложи различна дозировка поради недоразвитост на физиологичните функции.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: Профилактиката по време на грипна епидемия не е проучвана при деца на възраст 0-12 месеца.

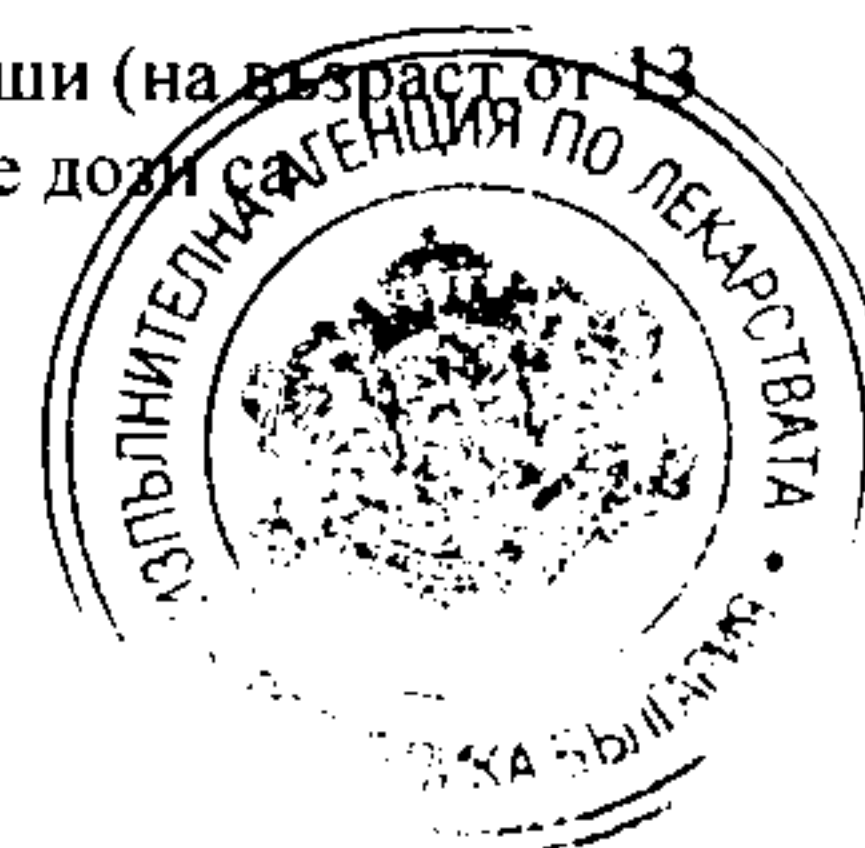
Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата за лечение или профилактика при пациенти с нарушена чернодробна функция. Не са провеждани проучвания при педиатрични пациенти с чернодробно нарушение.

Бъбречно увреждане

Лечение на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни и юноши (на възраст от 13 до 17 години) с умерено или тежко бъбречно увреждане. Препоръчителните дози са представени подробно в таблицата по-долу.



Креатининов клирънс	Препоръчителна доза за лечение
>60 (ml/min)	75 mg два пъти дневно
>30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) два пъти дневно
>10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) веднъж дневно
≤10 (ml/min)	Не се препоръчва (няма данни)
Пациенти на хемодиализа	30 mg след всяка сесия на хемодиализа
Пациенти на перитонеална диализа*	30 mg (суспензия или капсули) еднократна доза

* Данните са получени от проучвания при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD); очаква се клирънсът на оселтамивир карбоксилат да бъде по-висок, когато се прилага автоматична перитонеална диализа (APD). Начинът на лечение може да се промени от APD на CAPD, ако нефрологът счита това за необходимо.

Профилактика на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни и юноши (на възраст от 13 до 17 години) с умерено или тежко бъбречно увреждане, както подробно е представено в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителна доза за профилактика
>60 (ml/min)	75 mg веднъж дневно
30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) веднъж дневно
>10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) през ден
≤10 (ml/min)	Не се препоръчва (няма данни)
Пациенти на хемодиализа	30 mg след всяка втора сесия на хемодиализа
Пациенти на перитонеална диализа*	30 mg (суспензия или капсули) веднъж седмично

* Данните са получени от проучвания при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD); очаква се клирънсът на оселтамивир карбоксилат да бъде по-висок, когато се прилага автоматична перитонеална диализа (APD). Начинът на лечение може да се промени от APD на CAPD, ако нефрологът счита това за необходимо.

Няма достатъчно клинични данни при кърмачета и деца (на възраст 12 години и по-малки) с бъбречно увреждане, за да може да се направят препоръки за дозировката.

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата, освен ако няма данни за умерено или тежко бъбречно увреждане.

Имунокомпрометирани пациенти

Лечение: За лечение на грип, препоръчителната продължителност при имунокомпрометирани пациенти е 10 дни (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1). Не се налага коригиране на дозата. Лечението трябва да се започне възможно най-бързо в рамките на първите два дни от появата на симптомите на грип.

Сезонна профилактика: При имунокомпрометирани пациенти е оценявана по-продължителна сезонна профилактика до 12 седмици (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение

Пациентите, които не могат да поглъщат капсули, може да получават подходящи дози оселтамивир прах за перорална суспензия, който може да е наличен, но не под тази търговска марка.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оселтамивир е ефикасен само срещу заболяване, причинено от грипни вируси. Няма данни за ефикасност на оселтамивир при заболяване, предизвикано от други причинители освен вирусите на грипа (вж. точка 5.1).

Оселтамивир не замества противогрипната ваксинация. Употребата на оселтамивир не трябва да повлиява на оценката на хората за ежегодно ваксиниране против грип. Защитата срещу грип продължава само докато се прилага оселтамивир. Оселтамивир трябва да се използва за лечение и профилактика на грип само когато надеждни епидемиологични данни показват, че в обществото циркулира грипен вирус.

Установено е, че чувствителността на циркулиращите щамове грипни вируси към оселтамивир варира значително (вж. точка 5.1). Поради това, когато решават дали да използват оселтамивир, предписващите лекари трябва да вземат предвид най-скорошната налична информация за характеристиките на чувствителност към оселтамивир на циркулиращите в момента вируси.

Тежко съпътстващо състояние

Няма информация относно безопасността и ефикасността на оселтамивир при пациенти с толкова тежко или нестабилно болестно състояние, че да се считат изложени на непосредствен риск, който налага хоспитализация.

Имунокомпрометирани пациенти

Ефикасността на оселтамивир при лечение или профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти не е категорично установена (вж. точка 5.1).

Сърдечно/респираторно заболяване

Ефикасността на оселтамивир при лечение на лица с хронично сърдечно заболяване и/или респираторно заболяване не е установена. Не е наблюдавана разлика в честотата на усложненията между групите на лечение и на плацебо при тази популация (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Понастоящем няма данни, които да позволят да се направи препоръка за дозировката при недоносени деца (постконцепционна възраст < 36 седмици).

Тежко бъбречно увреждане

Препоръчва се коригиране на дозата за лечение и профилактика при юноши (на възраст от 13 до 17 години) и възрастни с тежко бъбречно увреждане. Няма достатъчно клинични данни при кърмачета и деца (на възраст 1 година или по-големи) с бъбречно увреждане, за да могат да се направят препоръки за дозировката (вж. точки 4.2 и 5.2).

Невро-психични събития

Има съобщения за невро-психични събития по време на приложение на оселтамивир при пациенти с грип, особено при деца и юноши. Тези събития са наблюдавани също и при пациенти с грип без приложение на оселтамивир. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за промени в поведението, като ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва внимателно да се преценяват при всеки пациент (вж. точка 4.8).



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на фармакокинетичните свойства на оселтамивир, като ниската степен на свързване с протеините и метаболизъм, независим от CYP450 и глюкуронидазните системи (вж. точка 5.2), може да се предположи, че клинично значимите лекарствени взаимодействия чрез тези механизми не са вероятни.

Пробенецид

Не се изисква коригиране на дозата, когато се прилага едновременно с пробенецид при пациенти с нормална бъбречна функция. Едновременното приложение на пробенецид, мощен инхибитор на анионните пътища на бъбречната тубулна секреция, води до близо двукратно увеличение на експозицията на активния метаболит на оселтамивир.

Амоксицилин

Оселтамивир няма кинетично взаимодействие с амоксицилин, който се елиминира по същия път, което показва, че взаимодействието на оселтамивир с този път е слабо изразено.

Бъбречно елиминиране

Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи конкуриране за бъбречната тубулна секреция, са малко вероятни поради известната граница на безопасност на повечето от тези лекарства, характеристиките на отделяне на активния метаболит (гломерулна филтрация и анионна тубулна секреция) и възможностите на тези пътища за екскреция. Трябва да се внимава обаче, когато се предписва оселтамивир на лица, които се лекуват с лекарства с тесни терапевтични граници, екскретиращи се по същите пътища (напр. хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Допълнителна информация

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между оселтамивир или главния му метаболит, когато оселтамивир се прилага едновременно с парацетамол, ацетилсалицилова киселина, циметидин, антиациди (магнезиев и алуминиев хидроксид и калциеви карбонати), римантадин или варфарин (при лица, стабилни при лечение с варфарин и без грип).

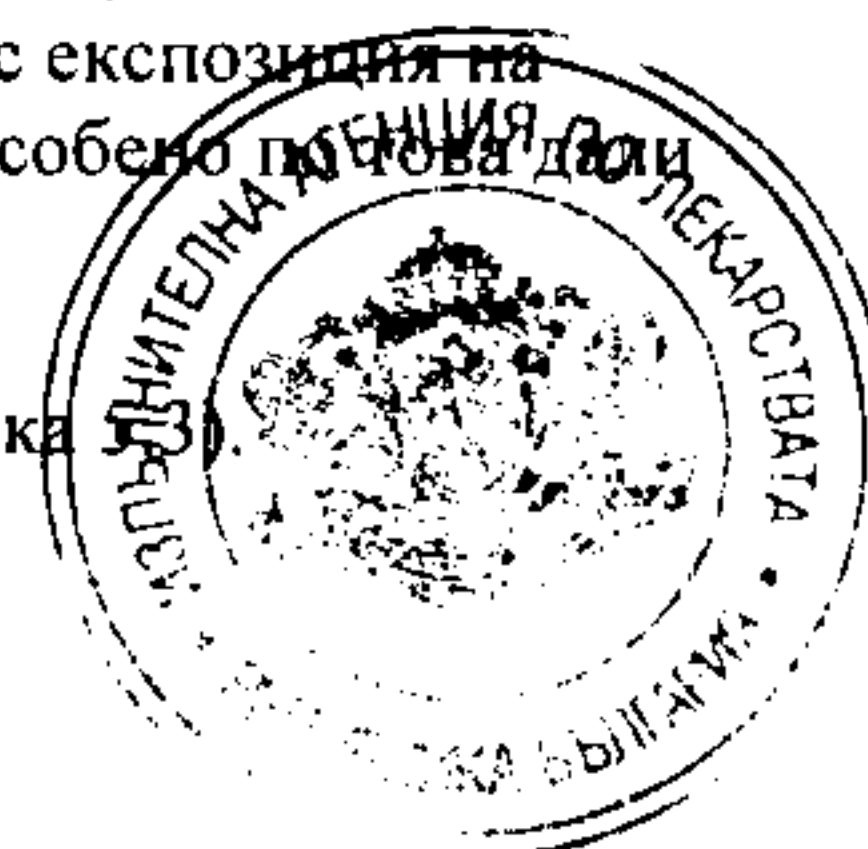
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Грипът се свързва с нежелан изход за бременността и за плода с риск от значителни вродени малформации, включително вродени сърдечни дефекти. Голям обем данни за бременни жени с експозиция на оселтамивир от постмаркетингови съобщения и обсервационни проучвания (за изхода на повече от 1000 случая с експозиция през първия триместър) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на оселтамивир.

В едно обсервационно проучване, обаче, макар и без повишение на общия риск от малформации, резултатите за значителни вродени сърдечни дефекти, диагностицирани в рамките на 12 месеца от раждането, не са убедителни. В това проучване честотата на значителни вродени сърдечни дефекти след експозиция на оселтамивир по време на първия триместър е 1,76 % (7 кърмачета от 397 бременности) в сравнение с 1,01 % при бременности без експозиция от общата популация (Odds Ratio 1,75, 95 % доверителен интервал 0,51 до 5,98). Няма яснота относно клиничната значимост на тази находка, тъй като проучването е с ограничена статистическа мощност. Също така това проучване е твърде малко, за да се оценят надеждно отделните видове значителни малформации. Освен това, жените с експозиция на оселтамивир и жени без експозиция не могат да бъдат напълно сравними, особено по това дали са имали грип или не.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка



При необходимост може да се обмисли да се приложи оселтамивир по време на бременност и след като се вземе под внимание наличната информация за безопасността и за ползата (за данни относно ползата при бременни жени моля, вижте точка 5.1 „Лечение на грип при бременни жени”), и патогенността на циркулиращия щам грипен вирус.

Кърмене

Оселтамивир и активният метаболит се екскретират в млякото на плъхове с лактация. Има много ограничена информация за деца, кърмени от майки, които приемат оселтамивир, и относно екскрецията на оселтамивир в кърмата. Ограничени данни показват, че оселтамивир и активният му метаболит се откриват в кърмата, но нивата са ниски, което би довело до прием на субтерапевтична доза от кърмачето. Като се има предвид тази информация, патогенността на циркулиращия щам на грипния вирус и основното състояние на кърмещата жена, може да се обмисли приложение на оселтамивир, когато има категорична потенциална полза за кърмещите майки.

Фертилитет

Въз основа на неклиничните данни, няма доказателства, че оселтамивир оказва ефект върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Оселтамивир не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на оселтамивир се основава на данни от 6049 възрастни/юноши и 1473 педиатрични пациенти, лекувани с оселтамивир или плацебо за грип, и на данни от 3990 възрастни/юноши и 253 педиатрични пациенти, получавали оселтамивир или плацебо/без лечение за профилактика на грип по време на клиничните проучвания. В допълнение, 245 имунокомпрометирани пациенти (включително 7 юноши и 39 деца) получават оселтамивир за лечение на грип, а 475 имунокомпрометирани пациенти (включително 18 деца, от които 10 на оселтамивир и 8 на плацебо) са получавали оселтамивир или плацебо за профилактика на грип.

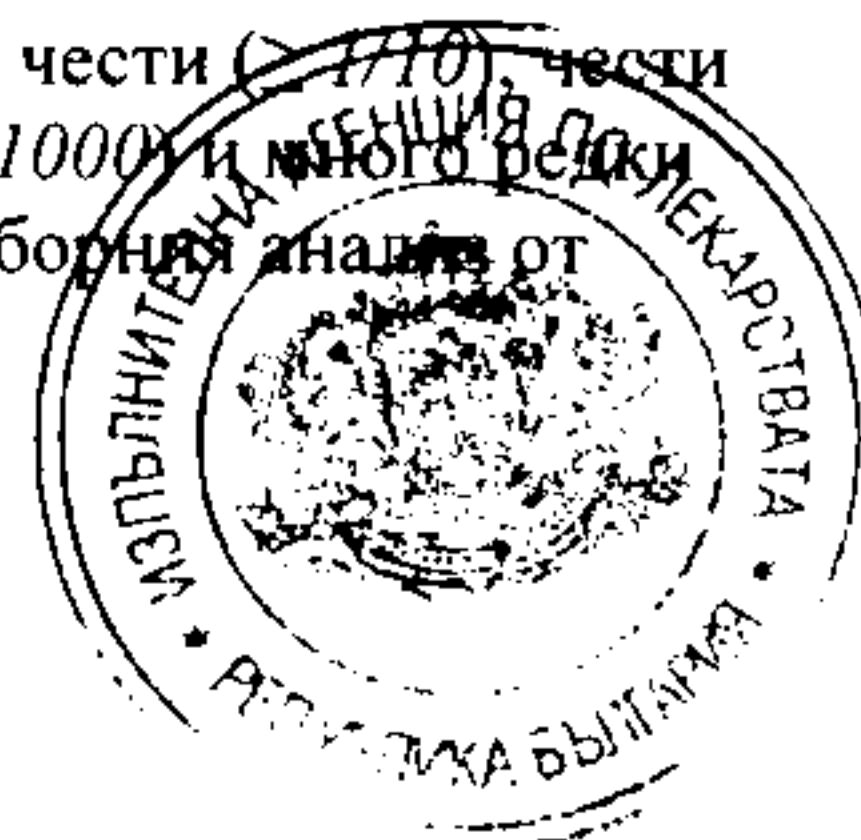
При възрастни/юноши най-често съобщаваните нежелани реакции (НР) са гадене и повръщане в проучванията за лечение, и гадене в проучванията за профилактика. Повечето от тези НР се съобщават в единични случаи през първия или втория ден от лечението и отзвучават спонтанно до 1-2 дни. При деца най-често съобщаваната нежелана реакция е повръщане. При повечето пациенти, тези НР не са довели до преустановяване на лечението с оселтамивир.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко след пускането на оселтамивир на пазара: анафилактични и анафилактоидни реакции, чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница), ангионевротичен оток, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, стомашно-чревно кървене и невропсихични нарушения.

(Относно невропсихичните нарушения вж. точка 4.4.)

Табличен списък на нежеланите реакции

Изброените в таблиците по-долу НР спадат към следните категории: много чести ($> 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\,000$). НР се включват в съответната категория в таблиците според сборния анализ от клиничните проучвания.



Лечение и профилактика на грип при възрастни и юноши:

При проучванията за лечение и профилактика при възрастни/юноши, НР, които възникват най-често при препоръчителната доза (75 mg 2 пъти дневно за 5 дни за лечение и 75 mg веднъж дневно в продължение на 6 седмици за профилактика), са показани в Таблица 1.

Профилът на безопасност при лица, които са получавали препоръчителната доза оселтамивир за профилактика (75 mg веднъж дневно в продължение на 6 седмици), е качествено подобен на този, наблюдаван при проучванията за лечение, независимо от по-голямата продължителност на приложение при проучванията за профилактика.

Таблица 1 Нежелани реакции при проучванията, изследващи оселтамивир за лечение и профилактика на грип при възрастни и юноши или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо- органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфекстации		Бронхит, Херпес симплекс, Назофарингит, Инфекции на горните дихателни пътища, Синузит		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Реакция на свръх- чувствителност	Анафилактични реакции, Анафилактоидни реакции
Психични нарушения				Ажитация, Отклонения в поведението, Тревожност, Объркване, Налудности, Делир, Халюцинация, Кошмари, Самонараняване
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние	Променено ниво на съзнание, Гърчове	
Нарушения на очите				Зрително нарушение
Сърдечни нарушения			Сърдечна аритмия	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Кашлица, Възпалено гърло, Ринорея		



Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Коремна болка (вкл. болка в горната част на корема), Диспепсия		Кървене от стомашно-чревния тракт, Хеморагичен колит
Хепато-билиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими	Фулминантен хепатит, Чернодробна недостатъчност, Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Екзема, Дерматит, Обрив, Уртикария	Ангионевротичен оток, Еритема мултиформе, Синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка Замайване (вкл. световъртеж), Умора, Пирексия, Болка в крайниците		

Лечение и профилактика на грип при деца:

Общо 1473 деца (включително иначе здрави деца на възраст 1-12 години и деца с астма на възраст 6-12 години) са участвали в клинични проучвания на оселтамивир за лечение на грип. От тях, 851 деца са получавали лечение с оселтамивир суспензия. Общо 158 деца са получавали препоръчителната доза оселтамивир веднъж дневно в проучване за профилактика след експозиция в домакинствата (n = 99), 6-седмично педиатрично проучване за сезонна профилактика (n = 49) и 12-седмично педиатрично проучване за сезонна профилактика при имунокомпрометирани лица (n = 10).

Таблица 2 показва най-често съобщаваните НР от педиатричните клинични проучвания.

Таблица 2 Нежелани реакции при проучванията, изследващи приложението на оселтамивир за лечение и профилактика на грип при деца (дозировка според възрастта/теглото [30 mg до 75 mg веднъж дневно])

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		Отит на средното ухо		
Нарушения на нервната система		Главоболие		
Нарушения на очите		Конюнктивит (вкл. зачервени		



		очи, секречия от окото и болка в окото)		
Нарушения на ухото и лабиринта		Болка в ухото	Нарушение на тъпанчевата мембрана	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, Назална конгестия	Ринорея		
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Коремна болка (вкл. болка в горната част на корема), Диспепсия, Гадене		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Дерматит (вкл. алергичен и атопичен дерматит)	

Описание на избрани нежелани реакции

Психични нарушения и нарушения на нервната система

Грипът може да е свързан с различни неврологични и поведенчески симптоми, които могат да включват събития като халюцинации, делириум и необичайно поведение, в някои случаи водещи до летален изход. Тези събития може да възникнат при наличие на енцефалит или енцефалопатия, но може да се наблюдават без видимо тежко заболяване.

При пациенти с грип, които са приемали оселтамивир, има постмаркетингови съобщения за гърчове и делириум (включително симптоми като промяна в съзнанието, объркване, необичайно поведение, налудности, халюцинации, ажитация, тревожност, кошмари), които в много малко от случаите са довели до самонараняване или летален изход. Тези събития се съобщават предимно при педиатрични пациенти и юноши и често имат внезапно начало и бързо отзвучаване. Приносът на оселтамивир за тези събития е неизвестен. Такива невро-психични събития са съобщени също и при пациенти с грип, които не са приемали оселтамивир.

Хепато-билиарни нарушения

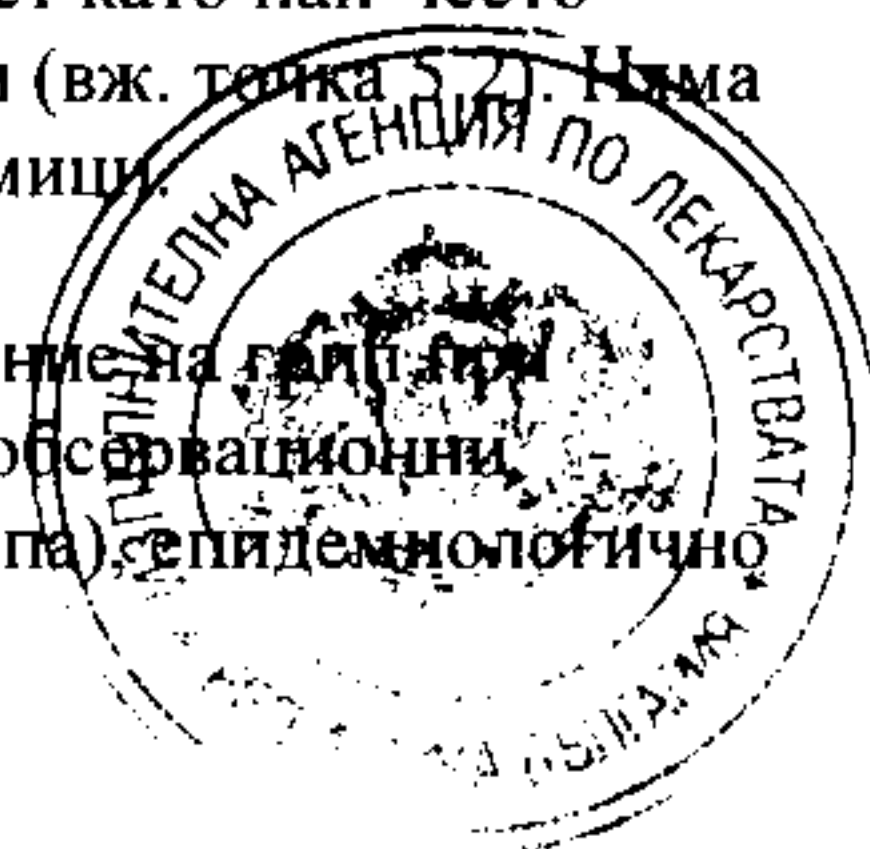
Нарушения на хепато-билиарната система, включително хепатит и повишени чернодробни ензими при пациенти с грипоподобно заболяване. Тези случаи включват летален фулминантен хепатит/чернодробна недостатъчност.

Други специални популации

Педиатрична популация (кърмачета на възраст под една година)

В две проучвания за характеризиране на фармакокинетиката, фармакодинамиката и профила на безопасност на лечението с оселтамивир при 135 заразени с грип деца на възраст под една година, профилът на безопасност е бил сходен между кохортите по възраст като най-често съобщаваните нежелани реакции са повръщане, диария и обрив от пелени (вж. точка 5.2). Нема достатъчно данни при кърмачета с постконцепционна възраст под 36 седмици.

Наличната информация за безопасност на оселтамивир, приложен за лечение на грип при кърмачета под едногодишна възраст, от проспективни и ретроспективни наблюдателни проучвания (обхващащи общо повече от 2400 деца от тази възрастова група), е епидемиологично



изследване на база-данни и постмаркетингови съобщения предполагат, че профилът на безопасност при кърмачета на възраст под една година е подобен на установения профил на безопасност при деца на възраст една година и по-големи.

Хора в старческа възраст и пациенти с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване
Популацията, включена в проучванията за лечение на грип, се състои от иначе здрави възрастни/юноши и “рискови” пациенти (пациенти с по-висок риск от развитие на усложнения, свързани с грипа, напр. хора в старческа възраст и пациенти с хронично сърдечно или респираторно заболяване). По принцип, профилът на безопасност при “рисковите” пациенти е качествено подобен на този при иначе здрави възрастни/юноши.

Имунокомпрометирани пациенти

Лечението на грип при имунокомпрометирани пациенти е оценено в две проучвания с получаване на стандартна доза или високодозова схема (двойна или тройна доза) оселтамивир (вж. точка 5.1). Профилът на безопасност на оселтамивир, наблюдаван в тези проучвания, съответства на профила, наблюдаван в предишни клинични изпитвания, в които оселтамивир е прилаган за лечение на грип при имуно-некомпрометирани пациенти във всички възрастови групи (иначе здрави пациенти или пациенти „в риск“ [т.е. лица с респираторни и/или сърдечни съпътстващи заболявания]). Най-честата нежелана реакция, съобщавана при имунокомпрометирани деца, е повръщане (28%).

При едно 12-седмично проучване за профилактика при 475 имунокомпрометирани пациенти, включително 18 деца на възраст от 1 до 12 години и по-големи, профилът на безопасност при 238-те пациенти, които са получавали оселтамивир съответства на този, наблюдаван преди това при клиничните проучвания на оселтамивир за профилактика.

Деца със съществуваща бронхиална астма

По принцип, профилът на нежеланите реакции при деца със съществуваща бронхиална астма е качествено подобен на този при иначе здравите деца.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Получени са съобщения за предозиране с оселтамивир от клинични изпитвания и постмаркетинговия опит. При повечето от случаите на предозиране не са съобщени нежелани събития.

Нежеланите събития, съобщени след предозиране, са подобни по характер и разпространение на тези, наблюдавани при терапевтични дози оселтамивир, описани в точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Не е известен специфичен антидот.

Педиатрична популация

По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, инхибитори на невраминидазата АТС код: J05AH02

Оселтамивир фосфат е предлекарство на активния метаболит (оселтамивир карбоксилат). Активният метаболит е селективен инхибитор на невраминидазните ензими на вируса на грипа, които представляват глюкопротеини, намиращи се на повърхността на вируса. Активността на вирусния невраминидазен ензим е важна както за навлизането на вируса в неинфектираните клетки, така и за освобождаването на скоро образуваните вирусни частици от заразените клетки и за по-нататъшното разпространение на вирусната инфекция в организма.

Оселтамивир карбоксилат инхибира *in vitro* невраминидазите на грипните вируси тип А и В. Оселтамивир фосфат инхибира инфектирането и репликацията на грипния вирус *in vitro*. Оселтамивир, приложен перорално, инхибира *in vivo* репликацията и патогенността на грипните вируси тип А и В при животински модели на грипна инфекция при антивирусна експозиция, подобна на тази, постигната при човека със 75 mg два пъти дневно.

Антивирусната активност на оселтамивир към грипните вируси тип А и В е била подкрепена от експериментални провокационни проучвания при здрави доброволци.

Стойностите на IC₅₀ на невраминидазния ензим за оселтамивир при клинично изолиран грипен вирус тип А са варирали от 0,1 nM до 1,3 nM, а за грипен вирус тип В са били 2,6 nM. Повисоки стойности на IC₅₀ за грипен вирус тип В до медиана от 8,5 nM са били наблюдавани при публикувани проучвания.

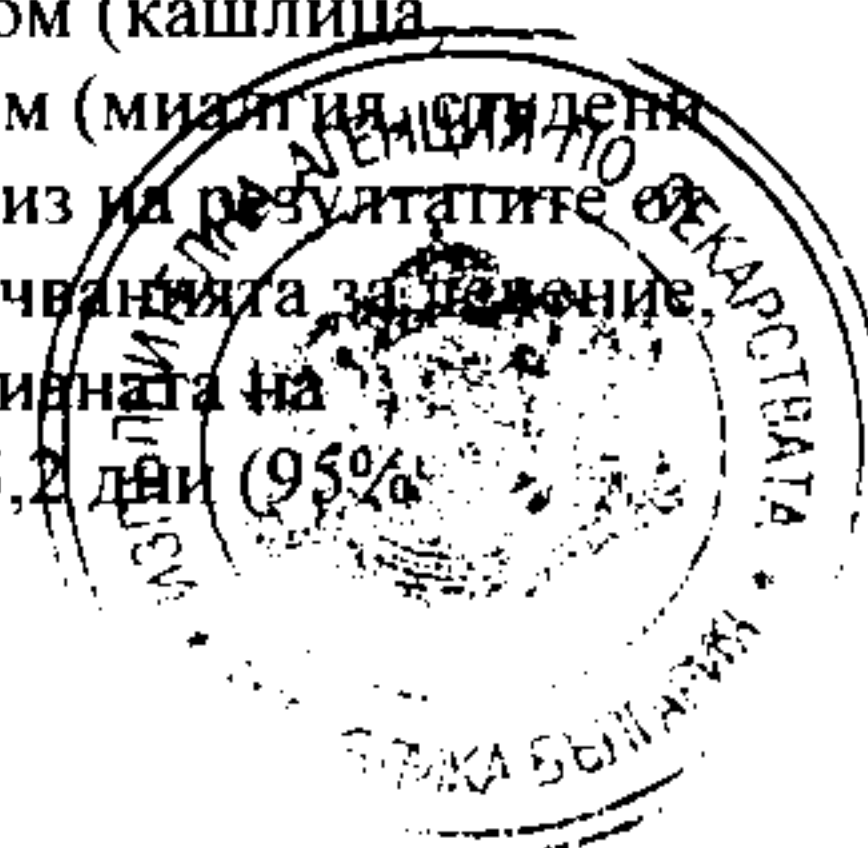
Клинични проучвания

Лечение на грипна инфекция

Това показание се основава на клинични проучвания при естествено възникнал грип, при който преобладаващата инфекция е грипен вирус тип А.

Оселтамивир е ефективен само срещу заболявания, причинени от грипен вирус. Поради това са представени статистически анализи само за лица, заразени с грип. В сборната популация на проучването за лечение, която е включвала и грип-положителни и отрицателни индивиди (ITT), първичната ефикасност е била понижена пропорционално на броя на грип-отрицателните лица. В общата популация, на която е приложено лечение, грипната инфекция е била потвърдена при 67% (с граници 46% до 74%) от набраните пациенти. 64% от лицата в старческа възраст и 62% от тези с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване са били грип-положителни. При всички проучвания фаза III с цел лечение пациентите са били набрани само през периода, когато грипът е циркулирал сред местното население.

Възрастни и юноши на 13-годишна възраст и по-големи: Пациентите са били избрани за участие, ако са съобщавали до 36 часа след появата на симптомите, ако са имали висока температура $\geq 37,8$ °C, придружена най-малко от един респираторен симптом (кашлица, назални симптоми или болки в гърлото) и най-малко един системен симптом (миалгия, студени тръпки/изпотяване, неразположение, умора или главоболие). В сборен анализ на резултатите от всички грип-положителни възрастни и юноши (N = 2413), включени в проучванията за лечение, оселтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни е намалил медианата на продължителността на грипното заболяване приблизително с един ден, от 5,2 дни (95% CI 4,8 до 5,6 дни).



доверителен интервал 4,9 – 5,5 дни) в групата с плацебо до 4,2 дни (95% доверителен интервал 4,0 – 4,4 дни; $p \leq 0,0001$).

Процентът на лицата, които са развили определени усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, е бил намален от 12,7% (135/1063) в групата с плацебо на 8,6% (116/1350) при популацията, лекувана с оселтамивир ($p = 0,0012$).

Лечение на грип при популации с висок риск: Медианата на продължителността на заболяването от грип при лица в старческа възраст (≥ 65 години) и при лица с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване, получавали оселтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни, не е била значимо намалена. Общата продължителност на фебрилитета е била намалена с един ден в групите, лекувани с оселтамивир. При грип-положителните лица в старческа възраст оселтамивир значимо е намалил честотата на определени усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, от 19% (52/268) в групата с плацебо на 12% (29/250) при популацията, лекувана с оселтамивир ($p = 0,0156$).

При грип-положителни пациенти с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване, комбинираната честота на усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, е била 17% (22/133) в групата с плацебо и 14% (16/118) при популацията, лекувана с оселтамивир ($p = 0,5976$).

Лечение на грип при бременни жени: Не са провеждани контролирани клинични проучвания за употребата на оселтамивир при бременни жени, въпреки че има доказателства от постмаркетингови и ретроспективни обсервационни проучвания, които показват полза от настоящата схема на дозиране при тази пациентска популация, в условията на ниска морбидност/смъртност. Резултатите от фармакокинетичните анализи показват ниска експозиция на активни метаболити, въпреки че не се препоръчва коригиране на дозата при бременни жени при лечението или профилактиката на грипа (вж. точка 5.2, Фармакокинетика, Специални популации).

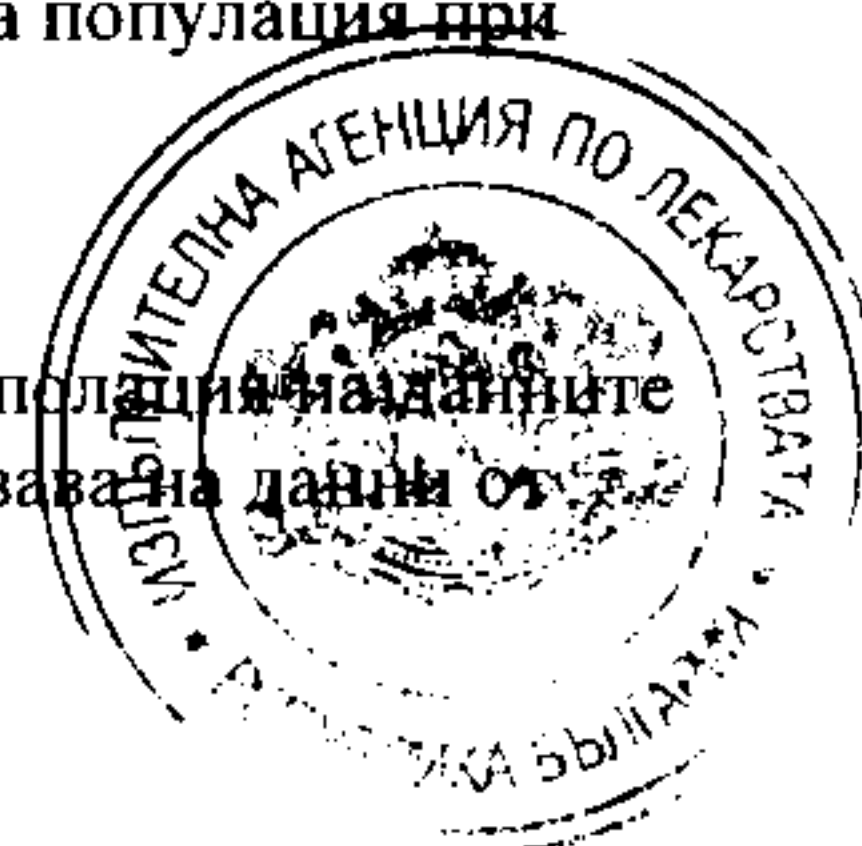
Лечение на грип при деца: В клинично изпитване при иначе здрави деца (65% грип-положителни) на възраст от 1 до 12 години (средна възраст 5,3 години), които са имали висока температура ($\geq 37,8^\circ\text{C}$) плюс кашлица или ринит, 67% от грип-положителните пациенти са били заразени с грипен вирус тип А и 33% с грипен вирус тип В. Лечението с оселтамивир, започнало до 48 часа от появата на симптомите, значимо е намалило времето за оздравяване (определено като едновременно възвръщане към нормалното здравословно състояние и активност и спадане на високата температура, облекчаване на кашлицата и ринита) с 1,5 дни (95% доверителен интервал 0,6 – 2,2 дни; $p < 0,0001$) в сравнение с плацебо. Оселтамивир е намалил честотата на остър отит на средното ухо от 26,5% (53/200) в групата с плацебо до 16% (29/183) при децата, лекувани с оселтамивир ($p = 0,013$).

Второ проучване е било завършено при 334 деца с астма на възраст от 6 до 12 години, от които 53,6% са били грип-положителни. В групата, лекувана с оселтамивир, медианата на продължителността на заболяването не е била намалена значимо. До ден 6 (последният ден от лечението) FEV1 се е повишил с 10,8% в групата, лекувана с оселтамивир, в сравнение с 4,7% от тази популация с плацебо ($p = 0,0148$).

Европейската Агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с оселтамивир в една или повече подгрупи на педиатричната популация при грип.

Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Показанието при кърмачета на възраст под 1 година се основава на екстраполацията на данните за ефикасност при по-големи деца, а препоръчителната дозировка се основава на данни от фармакокинетично моделиране (вж. точка 5.2).



Лечение на инфекция с грипен вирус тип В: Общо, 15% от грип-положителната популация е била инфектирана с грипен вирус тип В, като процентът е бил в граници от 1 до 33% при отделните проучвания. Медианата на продължителността на заболяването при лица, заразени с грипен вирус тип В, не се е различавала значимо между различните групи на лечение в отделните проучвания. Данните от 504 лица, заразени с грипен вирус тип В, са били събрани от всички проучвания за анализ. Оселтамивир е намалил времето до облекчаване на всички симптоми с 0,7 дни (95% доверителен интервал 0,1 – 1,6 дни; $p = 0,022$) и продължителността на фебрилитета ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), кашлицата и ринита с един ден (95% доверителен интервал 0,4 – 1,7 дни; $p < 0,001$) в сравнение с плацебо.

Лечение на грип при имунокомпрометирани пациенти: Едно рандомизирано, двойносляпо проучване за оценка на безопасността и охарактеризиране на ефектите на оселтамивир върху развитието на резистентен грипен вирус (първичен анализ) при заразени с грип имунокомпрометирани пациенти включва 151 възрастни пациенти, 7 юноши и 9 деца, подходящи за оценка на ефикасността на оселтамивир (вторичен анализ, без достатъчна статистическа мощност). Проучването включва пациенти с трансплантация на солидни органи [SOT], пациенти с трансплантация на хематопоеични стволови клетки [HSCT], положителни за HIV пациенти с брой на CD4+ клетки < 500 клетки/ mm^3 , пациенти на системна имunosупресивна терапия и такива с хематологични злокачествени заболявания. Тези пациенти са рандомизирани за лечение в рамките на 96 часа от появата на симптомите за период от 10 дни. Терапевтичните схеми са: стандартна доза (75 mg или коригирана спрямо телесното тегло при деца) два пъти дневно (73 възрастни пациенти, 4 юноши и 4 деца) или двойна доза (150 mg или коригирана спрямо телесното тегло при деца) два пъти дневно (78 възрастни пациенти, 3 юноши и 5 деца) оселтамивир.

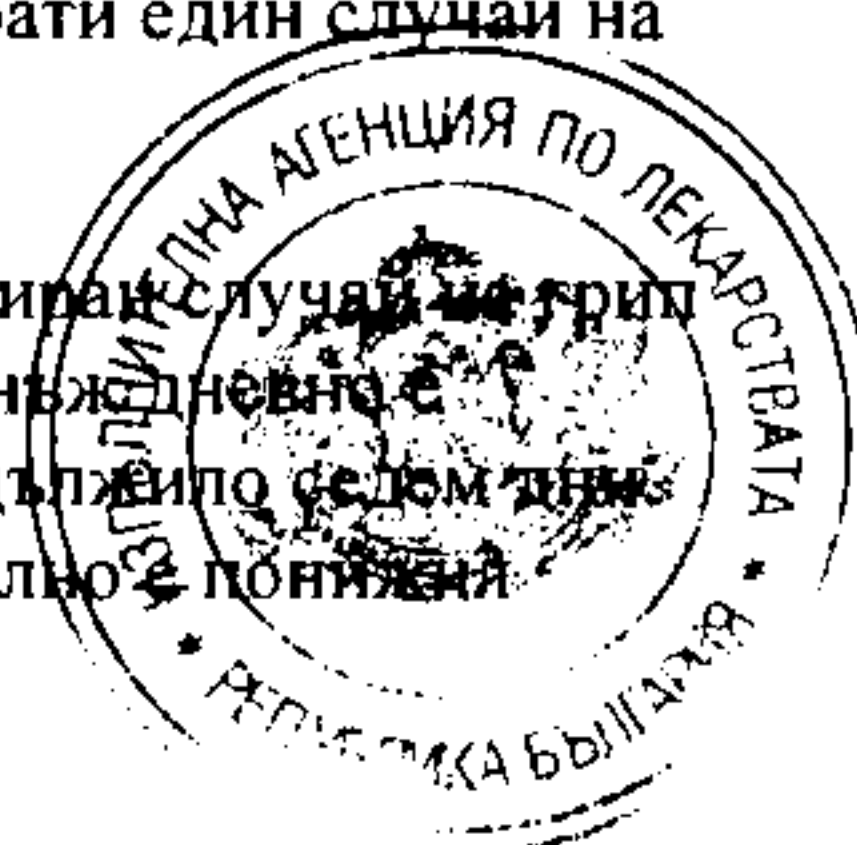
Медианата на времето за отзвучаване на симптомите (TTRS) при възрастни и юноши е подобна в групата със стандартната доза (103,4 часа [95% доверителен интервал 75,4-122,7]) и групата с двойна доза (107,2 часа [95% доверителен интервал 63,9-140,0]). TTRS при деца може да варира и интерпретацията е ограничена от малкия размер на извадката. Процентът възрастни пациенти с вторични инфекции в групата със стандартна доза и в групата с двойна доза е сравним (8,2% спрямо 5,1%). При деца и юноши, само един пациент (юноша) в групата със стандартна доза е развил вторична инфекция (бактериален синусит).

Проведено е проучване относно фармакокинетиката и фармакодинамиката при тежко имунокомпрометирани деца (≤ 12 години, $n=30$), които получават стандартна (75 mg или коригирана спрямо теглото два пъти дневно) срещу тройна доза (225 mg или коригирана спрямо теглото два пъти дневно) оселтамивир за адаптивен период на прилагане от 5 до 20 дни в зависимост от продължителността на отделяне на вируса (медиана на продължителността на лечение: 9 дни). Нито един пациент в стандартната група и 2 пациенти в групата с тройна доза съобщават за вторична бактериална инфекция (bronхит и синусит).

Профилактика на грип

Ефикасността на оселтамивир за профилактика на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване за постекспозиционна профилактика в домакинствата и две проучвания с цел сезонна профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност при всички тези проучвания е била честотата на лабораторно потвърдени случаи на грип. Вирулентността на грипната епидемия не е предвидима и варира в рамките на областта и от сезон на сезон, поради това броят лица, които е необходимо да се лекуват (БНЛ), за да се предотврати един случай на грипно заболяване, е различен.

Постекспозиционна профилактика: В проучване при лица в контакт с изолиран случай на грип (12,6% ваксинирани срещу грип), приложението на оселтамивир 75 mg веднъж дневно започнало до 2 дни от появата на симптомите при заразявания с грип и е продължило седем дни. Грип е бил потвърден при 163 от 377 отделни случая. Оселтамивир значително е понижил



честотата на клинично проявено грипно заболяване, възникнало при контактните лица, при които е потвърдено заболяването, от 24/200 (12%) в групата с плацебо на 2/205 (1%) в групата с оселтамивир (92% намаление [95% доверителен интервал 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). Броят лица, които е било необходимо да се лекуват (БНЛ) в контакт с истински случаи на грип, е бил 10 (95% доверителен интервал 9 – 12) и е бил 16 (95% доверителен интервал 15 – 19) в цялата популация (ITT), независимо от състоянието на инфекцията в отделния случай.

Ефикасността на оселтамивир за предотвратяване на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване за постекспозиционна профилактика в домакинствата, което е включвало възрастни, юноши и деца на възраст от 1 до 12 години, както като отделни случаи, така и като контактни в семейството. Показателят за първична ефикасност в това проучване е честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип в домакинствата. Профилактиката с оселтамивир е продължила 10 дни. В общата популация е имало понижение в честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип в домакинствата от 20% (27/136) в групата, която не е получавала профилактика, на 7% (10/135) в групата, която е получавала профилактика (намаление с 62,7% [95% доверителен интервал 26,0 - 81,2; $p = 0,0042$]). В домакинствата, където е имало отделни случаи на инфектирани с грип, е наблюдавано понижение на честотата на заболяемост от грип от 26% (23/89) в групата, която не е получавала профилактика, на 11% (9/84) в групата, получавала профилактика (намаление с 58,5% [95% доверителен интервал 15,6 – 79,6; $p = 0,0114$]).

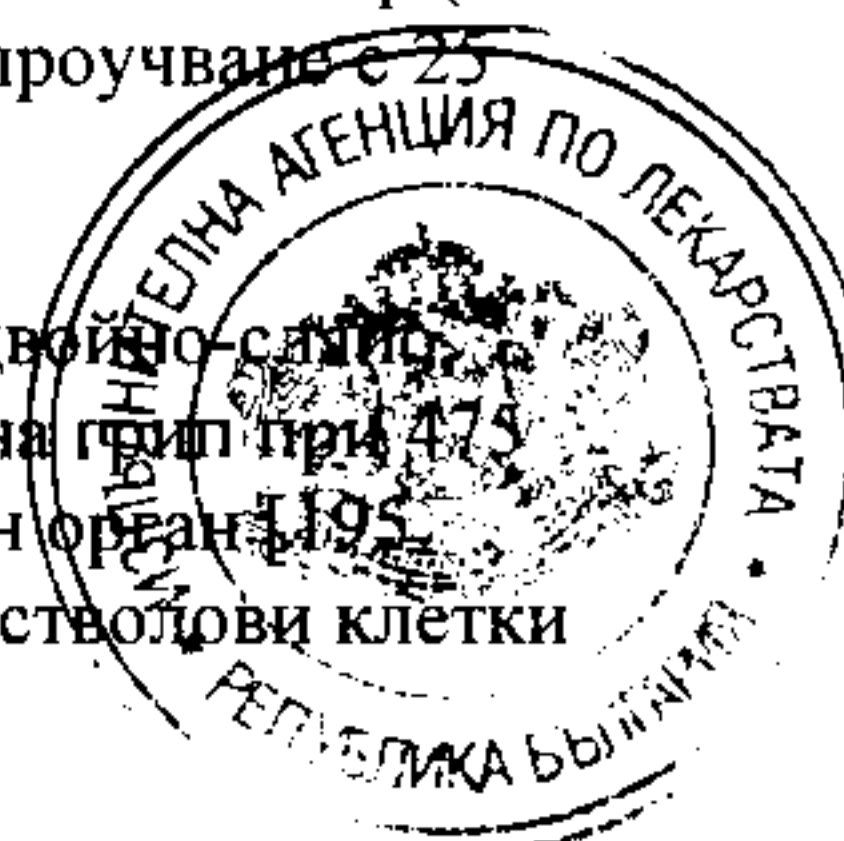
Според подгрупов анализ при деца на възраст от 1 до 12 години, честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип сред децата е намалена значително от 19% (21/111) в групата, която не е получавала профилактика, на 7% (7/104) в групата, получавала профилактика (64,4% намаление [95% доверителен интервал 15,8 – 85,0; $p = 0,0188$]). При децата, които в началото на изпитването още не отделят вируса, честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип е намаляла от 21% (15/70) в групата, която не получавала профилактика, на 4% (2/47) в групата, получавала профилактика (80,1% намаление [95% доверителен интервал 22,0 – 94,9; $p = 0,0206$]). БНЛ за цялата педиатрична популация е 9 (95% доверителен интервал 7 – 24) и 8 (95% доверителен интервал 6, горната граница не е измерена) за цялата популация (ITT) и съответно при децата, контактни с отделни инфектирани случаи (ITTII).

Профилактика на грип след експозиция при кърмачета под 1-годишна възраст по време на пандемия: Профилактиката по време на пандемия на грип не е проучвана в контролирани клинични изпитвания при деца на възраст 0-12 месеца. Вижте точка 5.2 за подробности относно симулацията на експозиция.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: В сборен анализ на две други проучвания, проведени при неваксинирани, иначе здрави възрастни, оселтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо намалява честотата на клинично проявено грипно заболяване от 25/519 (4,8%) в групата с плацебо на 6/520 (1,2%) в групата с оселтамивир (76% намаление [95% доверителен интервал 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]) по време на грипна епидемия в обществото. БНЛ при това проучване е 28 (95% доверителен интервал 24 – 50).

При проучване на хора в старческа възраст в домове за възрастни хора, където 80% са били ваксинирани през сезона на проучването, оселтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо намалява честотата на клинично проявено грипно заболяване от 12/272 (4,4%) в групата с плацебо на 1/276 (0,4%) в групата с оселтамивир (92% намаление [95% доверителен интервал 1,5 – 6,6; $p = 0,0015$]). БНЛ при това проучване е 25 (95% доверителен интервал 23 – 62).

Профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти: Проведено е двойно-слепо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване за сезонна профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти (388 пациенти с трансплантация на солиден орган; 193 плацебо; 193 оселтамивир), 87 пациенти с трансплантация на хемопоетични стволови клетки



[43 плацебо; 44 оселтамивир], няма пациенти с други имуносупресивни състояния), включително 18 деца на възраст от 1 до 12 години. Първичната крайна точка при това клинично изпитване е честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип, определен чрез култивиране на вируси и/или четирикратно повишение на HAI антителата. Честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип е 2,9% (7/238) в групата с плацебо и 2,1% (5/237) в групата с оселтамивир (95% ДИ -2,3% – 4,1%; $p = 0,772$).

Не са провеждани специфични проучвания за оценка на намалението на риска от усложнения.

Резистентност към оселтамивир

Клинични проучвания: Рискът от поява на грипни вируси с намалена чувствителност или изявена резистентност към оселтамивир е изследван по време на спонсирани от Roche клинични изпитвания. Развитието на вирус, резистентен към оселтамивир, по време на лечението е по-често при деца отколкото при възрастни, като това варира от под 1% при възрастните до 18% при кърмачетата на възраст под 1 година. Децата, при които е установено, че са носители на вирус, резистентен към оселтамивир, по принцип отделят вируса по-продължително време в сравнение с лицата с чувствителен вирус. Резистентността към оселтамивир, възникваща по време на лечение, обаче не повлиява отговора към лечението и не предизвиква удължаване на симптомите на грипа.

Като цяло по-висока честота на резистентност към оселтамивир е наблюдавана при възрастни и юноши имунокомпрометирани пациенти, лекувани със стандартна доза или с двойна доза оселтамивир в продължение на 10 дни [14,5% (10/69) в групата със стандартна доза и 2,7% (2/74) в групата с двойна доза], в сравнение с данни от проучвания с лекувани с оселтамивир иначе здрави юноши и възрастни пациенти. По-голямата част от възрастните пациенти, които развиват резистентност, са реципиенти на трансплантат (8/10 пациенти в групата със стандартна доза и 2/2 пациенти в групата с двойна доза). Повечето от пациентите с резистентен на оселтамивир вирус са инфектирани с грип тип А и имат продължително отделяне на вируса.

Честотата на резистентност към оселтамивир, наблюдавана при имунокомпрометирани деца (≤ 12 -годишна възраст), лекувани с оселтамивир в две проучвания и оценени за резистентност, е 20,7% (6/29). От шестте имунокомпрометирани деца с резистентност към оселтамивир, възникнала по време на лечението, 3 пациенти получават стандартна доза и 3 пациенти – висока доза (двойна или тройна доза). Мнозинството имат остра лимфобластна левкемия и са ≤ 5 -годишна възраст.

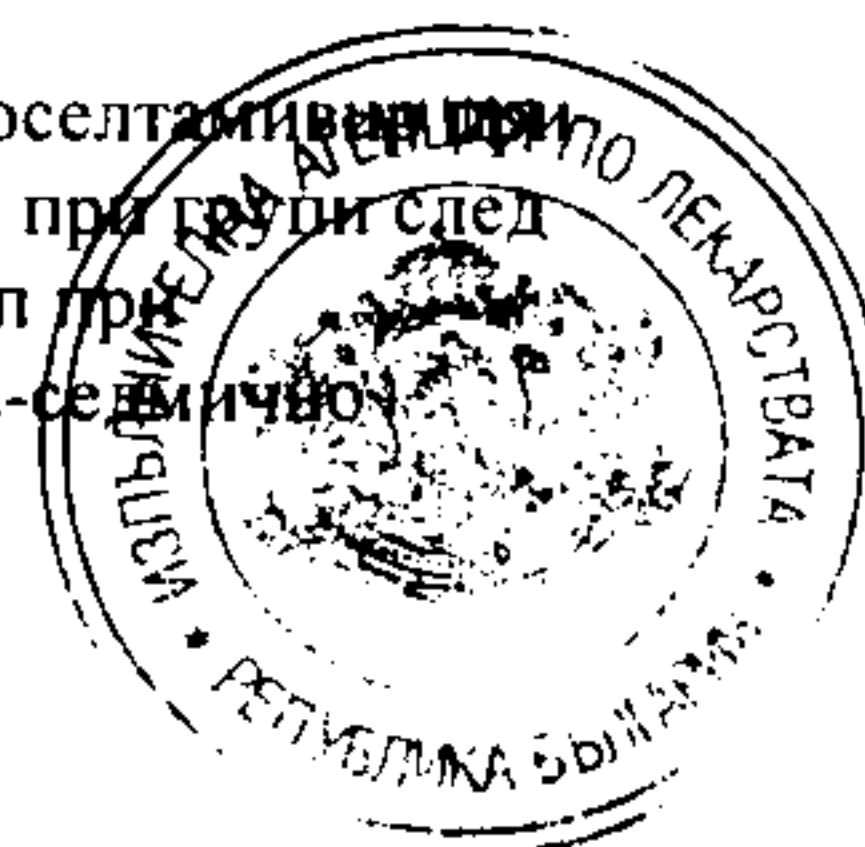
Честота на резистентност към оселтамивир в клиничните проучвания

Популация пациенти	Пациенти с мутации на резистентност (%)	
	Фенотипизиране*	Гено- и фенотипизиране*
Възрастни и юноши	0,88% (21/2 382)	1,13% (27/2 396)
Деца (1-12 години)	4,11% (71/1 726)	4,52% (78/1 727)
Кърмачета (<1 година)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

*Пълно генотипизиране не е било извършено във всички проучвания.

Профилактика на грип

Няма данни за поява на лекарствена резистентност, свързана с употребата на оселтамивир при клиничните изпитвания, проведени досега при групи след експозиция (7 дни), при групи след експозиция в домакинството (10 дни) и сезонна (42 дни) профилактика на грип при имунокомпетентни пациенти. Не е наблюдавана резистентност по време на 12-седмично проучване за профилактика при имунокомпрометирани пациенти.



Клинични данни и данни от наблюдение: Открити са естествени мутации, свързани с намалена чувствителност към оселтамивир *in vitro* при вируси тип А и В, изолирани от пациенти без експозиция на оселтамивир. Резистентни щамове, селектирани по време на лечение с оселтамивир, са изолирани както от имунокомпетентни, така и от имунокомпрометирани пациенти. Имунокомпрометираните пациенти и малките деца са изложени на най-висок риск от развитие на резистентни на оселтамивир вируси по време на лечението.

Установено е, че резистентни на оселтамивир вируси, изолирани от пациенти, лекувани с оселтамивир, и резистентни на оселтамивир лабораторни щамове на грипните вируси, съдържат мутации в N1 и N2 невраминидазите. Има тенденция мутациите за резистентност да бъдат специфични за вирусния подтип. От 2007 г. спорадично се открива естествено възникващата резистентност, свързана с мутацията H275Y при сезонните щамове H1N1. Чувствителността към оселтамивир и широкото разпространение на тези вируси изглежда варират сезонно и географски. През 2008 г. H275Y е била открита при > 99% от циркулиращите H1N1 грипни изолати в Европа. През 2009 г. грипният вирус H1N1 („свински грип“) е бил почти еднакво чувствителен към оселтамивир, като е имало само спорадични съобщения за резистентност във връзка както с терапевтични, така и с профилактични схеми на прилагане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Обща информация

Абсорбция

Оселтамивир се резорбира добре от стомашно-чревния тракт след перорално приложение на оселтамивир фосфат (прекурсор) и се метаболизира в голяма степен като се превръща в активния метаболит (оселтамивир карбоксилат) предимно с помощта на чернодробните естерази. Най-малко 75% от пероралната доза достига системното кръвообращение под формата на активен метаболит. Експозицията на предлекарството по отношение на активния метаболит е по-малка от 5%. Плазмените концентрации на прекурсора и на активния метаболит са пропорционални на дозата и не се повлияват от едновременно приложение с храна.

Разпределение

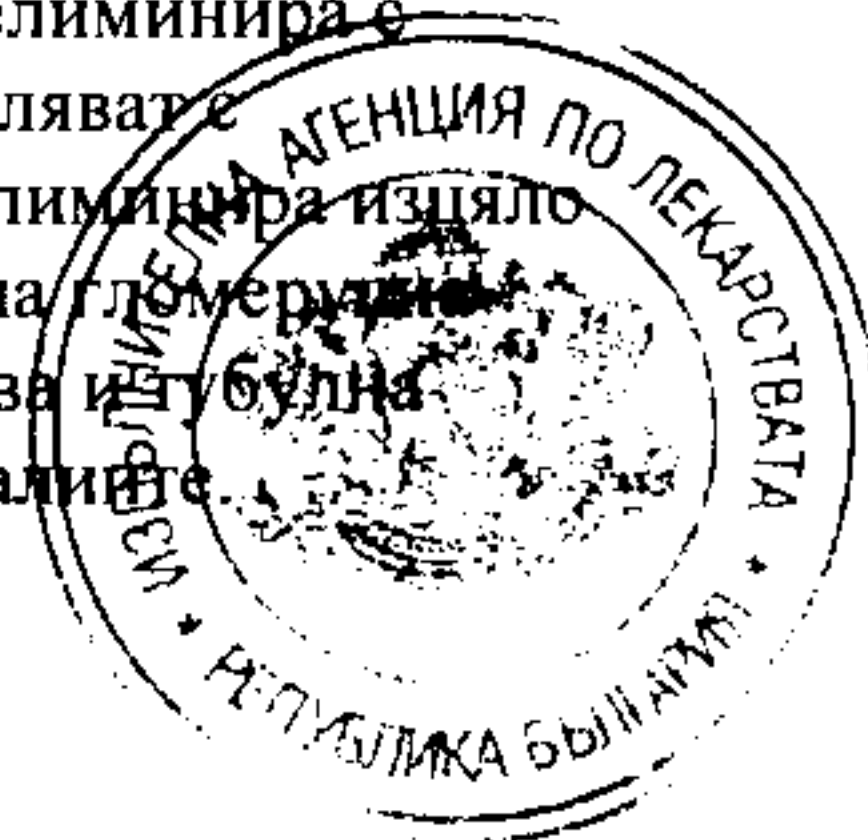
Средният обем на разпределение в стационарно състояние на оселтамивир карбоксилат при хора е приблизително 23 литра – обем, еквивалентен на екстрацелуларната телесна течност. Тъй като невраминидазната активност е екстрацелуларна, оселтамивир карбоксилат се разпределя във всички места на разпространение на грипния вирус. Свързването на оселтамивир карбоксилат с плазмените протеини при хора е незначително (приблизително 3%).

Биотрансформация

Оселтамивир е подложен на екстензивно превръщане до оселтамивир карбоксилат от естеразите, намиращи се предимно в черния дроб. Проучвания *in vitro* са показали, че нито оселтамивир, нито активният му метаболит са субстрати или инхибитори на основните изоформи на цитохром P450. Не са идентифицирани *in vivo* конюгати от фаза 2 на нито едно от двете съединения.

Елиминиране

Абсорбираният оселтамивир се елиминира предимно (> 90%) чрез превръщането му в оселтамивир карбоксилат. След това той не се метаболизира по-нататък и се елиминира с урината. Пиковите плазмени концентрации на оселтамивир карбоксилат намаляват с полуживот от 6 до 10 часа при повечето индивиди. Активният метаболит се елиминира изцяло чрез бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс (18,8 l/h) превишава степента на гломерулна филтрация (7,5 l/h), което показва, че освен гломерулна филтрация се извършва и тубулна секреция. По-малко от 20% от пероралната белязана доза се елиминира с фекалите.



Други специални популации

Педиатрична популация

Кърмачета на възраст под 1 година: Фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността на оселтамивир са оценени в две неконтролирани отворени проучвания, включващи заразени с грип деца на възраст под една година (n=135). Скоростта на клирънс на активния метаболит, коригирана за телесното тегло, намалява при възраст под една година. Експозицията на метаболита също е по-променлива при най-малките кърмачета. Наличните данни показват, че експозицията след доза 3 mg/kg при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца осигурява експозиции на предлекарството и метаболита, които се очаква да бъдат ефикасни, с профил на безопасност, сравним с този при по-големи деца и възрастни, получаващи одобрената доза (вж. точки 4.1 и 4.2). Съобщените нежелани реакции са в съответствие с установения профил на безопасност при по-големи деца.

Липсват данни при кърмачета на възраст под 1 година за профилактика на грип след експозиция. Профилактиката по време на грипна епидемия в обществото не е проучвана при деца на възраст под 12 години.

Профилактика на грип след експозиция при кърмачета под 1-годишна възраст по време на пандемия: Симулацията на приложение веднъж дневно на 3 mg/kg при кърмачета < 1 година показва експозиция в същите граници или по-висока от тази при приложение веднъж дневно на 75 mg при възрастни. Експозицията не превишава тази при лечение на кърмачета < 1 година (3 mg/kg два пъти дневно) и се очаква да доведе до сравним профил на безопасност (вж. точка 4.8). Не са провеждани клинични изпитвания с профилактика при кърмачета на възраст < 1 година.

Кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи: Фармакокинетиката на оселтамивир е оценявана във фармакокинетични проучвания с еднократно приложение при кърмачета, деца и юноши на възраст от 1 до 16 години. Фармакокинетиката при многократно приложение е била проучена при малък брой деца, включени в клинично изпитване за ефикасност. По-малките деца са отделили предлекарството и активния му метаболит по-бързо от възрастните, което е довело до по-ниска експозиция за дадена доза в mg/kg. Дози от 2 mg/kg дават експозиции на оселтамивир карбоксилат, сравними с тези, постигнати при възрастни, получаващи еднократна доза от 75 mg (приблизително 1 mg/kg). Фармакокинетиката на оселтамивир при деца и юноши на възраст 12 години или по-големи, е подобна на тази при възрастните.

Старческа възраст

Експозицията на активния метаболит в стационарно състояние е 25 до 35% по-висока при хора в старческа възраст (на възраст от 65 до 78 години) в сравнение с възрастни под 65 години след приложение на сравними дози оселтамивир. Полуживотът, наблюдаван при хора в старческа възраст е подобен на този, наблюдаван при млади възрастни. Въз основа на лекарствената експозиция и поносимостта, не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст, освен ако няма данни за умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Приложението на 100 mg оселтамивир фосфат два пъти дневно в продължение на 5 дни при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане показва, че експозицията на оселтамивир карбоксилат е обратно пропорционална на намалението на бъбречната функция. За дозировката вижте точка 4.2.

Чернодробно увреждане

Проучвания *in vitro* са показали, че не се очаква значимо повишаване на експозицията на оселтамивир, нито пък значимо намаление на експозицията на активния метаболит при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).



Бременни жени

Обобщен популационен фармакокинетичен анализ показва, че схемата на прилагане на оселтамивир, описана в точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“, води до по-ниска експозиция (30% средна величина за всички триместри) на активния метаболит при бременни жени, в сравнение с жени, които не са бременни. По-ниската очаквана експозиция обаче остава над инхибиторните концентрации (IC95 стойности) и в границите на терапевтичното ниво за редица щамове на грипния вирус. Освен това, има данни от обсервационни проучвания, показващи ползата от настоящата схема на прилагане при тази популация пациенти. Следователно, не се препоръчва коригиране на дозата за бременни жени при лечение или профилактика на грип (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

Имунокомпрометирани пациенти

Популационни фармакокинетични анализи показват, че лечението на възрастни и педиатрични (< 18-годишни) имунокомпрометирани пациенти с оселтамивир (както е описано в точка 4.2. Дозировка и начин на приложение) води до повишена прогнозна експозиция (от приблизително 5% до 50%) на активния метаболит в сравнение с имуно-некомпрометирани пациенти със сравним креатининов клирънс. Поради широките граници на безопасност на активния метаболит, обаче не е необходимо коригиране на дозата при пациентите заради имунокомпрометирания им статус. При имунокомпрометирани пациенти с бъбречно увреждане, обаче дозите трябва да се коригират, както е описано в точка 4.2. Дозировка и начин на приложение.

Фармакокинетичните и фармакодинамичните анализи от две проучвания при имунокомпрометирани пациенти показват, че няма значима допълнителна полза от експозиции, по-високи от постигнатите след приложението на стандартната доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Резултатите от конвенционални проучвания за карциногенност при гризачи показват тенденция към доза-зависимо повишение на честотата на някои тумори, които са типични за използваните видове гризачи. Като се имат предвид границите на експозиция по отношение на очакваната експозиция при употреба при хора, тези данни не променят съотношението полза/риск на оселтамивир при одобрените терапевтични показания.

Тератологичните проучвания са проведени върху плъхове и зайци в дози съответно до 1500 mg/kg/дневно и 500 mg/kg/дневно. Не е наблюдаван ефект върху феталното развитие. Проучване на фертилитета при плъхове в дози до 1500 mg/kg/дневно не е показало нежелани реакции върху двата пола. При пре- и постнаталните проучвания при плъхове е отбелязано удължаване на раждането при 1500 mg/kg/дневно: границата на безопасност между експозицията при хора и най-високата доза без ефект (500 mg/kg/дневно) при плъхове е съответно 480 пъти за оселтамивир и 44 пъти за активния метаболит. Феталната експозиция при плъхове и зайци е приблизително 15 до 20% от тази на майката.

При плъхове с лактация оселтамивир и активният метаболит се екскретират в млякото. Ограничени данни показват, че оселтамивир и активният метаболит се екскретират в кърмата при хора. При екстраполиране на данните от животни се получават стойности от 0,01 mg/дневно и 0,3 mg/дневно за съответните съединения.

Наблюдаван е потенциал за кожно сенсibiliзиране към оселтамивир в "maximisation" тест върху морски свинчета. Приблизително 50% от животните, третирани само с активното вещество, показват еритема след провокация на индуцирани животни. Наблюдавано е обратимо дразнене на очи на зайци.



Въпреки че много високи еднократни перорални дози оселтамивир фосфат под формата на сол, до най-високата изследвана доза (1310 mg/kg), нямат нежелани реакции при възрастни плъхове, тези дози са предизвикали токсичност, включително смърт, при малки 7-дневни плъхчета. Тези реакции са наблюдавани при дози от 657 mg/kg и по-високи. При 500 mg/kg не са установени нежелани реакции, включително и след хронично третиране (500 mg/kg дневно, прилагани от 7 до 21 ден след раждането).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бетафлу 30 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо:

Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)

Повидон (К-29/32)

Кроскармелоза натрий

Талк

Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата:

Тяло наситено жълто:

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Желатин

Капаче наситено жълто:

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Желатин

Бетафлу 45 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо:

Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)

Повидон (К-29/32)

Кроскармелоза натрий

Талк

Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата:

Тяло бяло непрозрачно:

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Капаче бяло непрозрачно:

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Бетафлу 75 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо:

Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)

Повидон (К-29/32)

Кроскармелоза натрий

Талк

Натриев стеарилфумарат



Състав на капсулата:
Тяло бяло непрозрачно:
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Капаче наситено жълто:
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Бетафлу 30 mg/45 mg/75 mg твърди капсули: 3 (три) години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PVdC/PVC/Al
10 капсули в блистер. 1 блистер в картонена кутийка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
бул. "Априлско въстание" 68, офис 201
7200 Разград, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Бетафлу 30 mg твърди капсули: Рег. №: 20220233
Бетафлу 45 mg твърди капсули: Рег. №: 20220234
Бетафлу 75 mg твърди капсули: Рег. №: 20220235

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04.08.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2024

