

ტამიფლუ®

ოსელტამივირი

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაცოლოგიური ჯგუფი

ტამიფლუ ანტივირუსული აგენტი

1.2 დოზირები ფორმები

მყარი კაფსულა

30 მგ. კაფსულა, შედგება ღია ყვითელი ფერის გაუმჭვირვალე სხეულსაგან წარწერით “ROCHE” და ღია ყვითელი ფერის გაუმჭვირვალე თავსახურსაგან წარწერით 30 მგ. წარწერები ლურჯია.

45 მგ. კაფსულა, შედგება ნაცრისფერი გაუმჭვირვალე სხეულსაგან წარწერით “ROCHE” და ნაცრისფერი გაუმჭვირვალე თავსახურსაგან წარწერით 45 მგ. წარწერები ლურჯია.

75 მგ. კაფსულა, შედგება ნაცრისფერი გაუმჭვირვალე სხეულსაგან წარწერით “ROCHE” და ნაცრისფერი გაუმჭვირვალე თავსახურსაგან წარწერით 75 მგ. წარწერები ლურჯია.

ფხვნილი პერორალური სუსპენზიისთვის.

ფხვნილი არის გრანულოვანი ან შეწებებული გრანულვანი თეთრიდანღია ყვითელ შეფერილობამდე.

1.3 გამოყენების წესი

პერორალური

1.4 სტერილობა/რადიოქტივობის მონაცემები

არ მიესადაგება.

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: ოსელტამივირის ფოსფატი.

30 მგ. კაფსულა შეიცავს 39.4 მგ ოსელტამივირის ფოსფატს და 30 მგ ოსელტამივირის ექვივალენტურია

45 მგ. კაფსულა შეიცავს 59.1 მგ ოსელტამივირის ფოსფატს და 30 მგ ოსელტამივირის ექვივალენტურია

75 მგ. კაფსულა შეიცავს 98.5 მგ ოსელტამივირის ფოსფატს და 75 მგ ოსელტამივირის ექვივალენტურია

ფხვნილი პერიორალური სუსპენზიისთვის, წყალშიგანზავებისას 1.2% კონცენტრაციამდე, შეიცავს ოსელტამივირს 12 მგ/მლ–ზე.

შემავსებების ჩამონათვალი

შეიცავს სორბიტოლს და ნატრიუმის ბენზოატს

2. კლინიკური თვისებები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

ტამიფლუგრიპის სამკურნალოდ ნაჩვენებია მოზრდილებში და ბავშვებში, დროული ახალშობილების ჩათვლით (იხ. თავი 2.2.1. დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები, 2.4. უსაფრთხოების ზომები და 3.3. პრეკლინიკური უსაფრთხოება).

ტამიფლუ გრიპის პროფილაქტიკისთვის ინიშნება მოზრდილებში და 1 წლის ან მეტი ასაკის ბავშვებში.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ტამიფლუს მიღება შეიძლება საკვებთან ერთად ან საკვების გარეშე (იხ. თავი 3.2. ფარმაკოკინეტიკა). თუმცა, საკვებთან ერთად მიღებაზოგ პაციენტში ზრდის ტამიფლუს ამტანობას.

სიტუაციებში, როცა კომერციულად გამზადებული ტამიფლუს სუსპენზია პერიორალური მიღებისთვის არ არის ხელმისაწვდომი, მოზრდილებმა, მოზარდებმა და ბავშვებმა, რომელთაც არ შეუძლიათ კაფსულის გადაყლაპვა, შეიძლება მიიღონ ტამიფლუს საჭირო დოზა (იხ. მიქსტურის მომზადების წესი, ინსტრუქციის ბოლოში).

სტანდარტული დოზირება

გრიპის მკურნალობა

მკურნალობა უნდა დაიწყოს გრიპის სიმპტომების გამოვლინებიდან პირველი ან მეორე დღის განმავლობაში

მოზრდილები და მოზარდები

მოზრდილებისთვის და 13 წლის ან მეტი ასაკის მოზარდებისთვის ტამიფლუს კაფსულების რეკომენდირებული დოზა შეადგენს 75 მგ დღეში ორჯერ 5 დღის განმავლობაში. მოზრდილებმა და 13 ან მეტი წლის მოზარდებმა, რომლებსაც არ შეუძლიათ კაფსულის გადაყლაპვა, შეუძლიათ მიიღონ ტამიფლუს 75 მგ. სუსპენზია დღეში ორჯერ, 5 დღის განმავლობაში.

ბავშვები

ბავშვებმა 40 კგ–ზე მეტი მასით, რომლებსაც შეუძლიათ კაფსულის გადაყლაპვა, ასევე შესაძლებელია მიიღონ 75 მგ კაფსულა დღეში ორჯერ ან ერთ 30 მგ. კაფსულას დამატებული ერთი 45 მგ. კაფსულა დღეში ორჯერ, როგორც ტამიფლუს სუსპენზიის როკემენდებული დოზის ალტერნატივა.

≥1 წლის ასაკის ბავშვებისთვის ტამიფლუს პერიორალური რეკომენდირებული დოზა:

სხეულის მასა	რეკომენდებული დოზა 5 დღისთვის	პერიორალური სუსპენზიის რაოდენობა (მგ/მლ)
≤15 კგ	30 მგ. დღეში ორჯერ	5.0 მლ დღეში ორჯერ
>15-23 კგ	45 მგ. დღეში ორჯერ	7.5 მლ დღეში ორჯერ
>23- 40 კგ	60 მგ. დღეში ორჯერ	10.0 მლ დღეში ორჯერ
>40 კგ	75მგ. დღეში ორჯერ	12.5 მლ დღეში ორჯერ

<1წლის ასაკის ბავშვებისთვის

0–12 თვის ასაკის ბავშვებისთვის ტამიფლუს რეკომენდებულია დოზა 3 მგ/კგ–ზე დღეში ორჯერ, 5 დღის განმავლობაში. დოზირების ეს რეკომენდაციები არა მოწოდებულია ბავშვებისთვის რომელმაც დაიბადნენ ორსულობის 36 კვირაზე ნაკლები ასაკით.

ტამიფლუს რეკომენდებული პერიორალური დოზა<1წლის ასაკის ბავშვებისთვის*:

სხეულის მასა	რეკომენდებული დოზა 5 დღისთვის	პერიორალური სუსპენზიის რაოდენობა (მგ/მლ)
3 კგ	9 მგ დღეში ორჯერ	1.5 მლ დღეში ორჯერ
4 კგ	12 მგ დღეში ორჯერ	2.0 მლ დღეში ორჯერ
5 კგ	15 მგ დღეში ორჯერ	2.5 მლ დღეში ორჯერ
6 კგ	18 მგ დღეში ორჯერ	3.0 მლ დღეში ორჯერ
7 კგ	21 მგ დღეში ორჯერ	3.5 მლ დღეში ორჯერ
8 კგ	24 მგ დღეში ორჯერ	4.0 მლ დღეში ორჯერ
9კგ	27 მგ დღეში ორჯერ	4.5 მლ დღეში ორჯერ
10კგ	30 მგ დღეში ორჯერ	5.0 მლ დღეში ორჯერ

* ეს ცხრილი არ მოიცავს ამ ასაკის პოპულაციის მასის ყველა შესაძლო ვარიანტს. ყველა პაციენტისთვის 1 წლამდე ასაკში 3 მგ/კგ დოზა უნდა იქნეს გამოყენებული, მიუხედავად პაციენტის მასისა

პაციენტისთვის მისაცემად ტამიფლუს ფხვნილი პერიორალური სუსპენზიისთვის რეკომენდებულია მოამზადოს პარამაცევტმა (იხ. თავი 4.2 გამოყენებასთან, მოპყრობასთან და გადაგდებასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები).

გრიპის პროფილაქტიკა

მოზრდილები და მოზარდები

ტამიფლუს რეკომენდებული დოზა გრიპის პროფილაქტიკისათვის გრიპით დაავადებული პირთა ნახლოვან ტაქტის შემდეგ შეადგენს 75 მგ-ს დღეში ერთხელ 10 დღის განმავლობაში.

მკურნალობა უნდა დაიწყოს კონტაქტიდან ორი დღის განმავლობაში.

გრიპის ეპიდემიისას ტამიფლუს რეკომენდებული პროფილაქტიკური დოზა შეადგენს 75 მგ-ს დღეში ერთხელ. უსაფრთხოება და ეფექტურობა ნაჩვენებია 6 კვირამდე პერიოდისათვის.

დამცავი ეფექტის მოქმედების ხანგრძლივობა პრეპარატის მიღების პერიოდით შემოიფარგლება.

≥1 წლის ასაკის ბავშვები

40 კგ-ზე მეტი წონის ბავშვებს, რომლებსაც შეუძლიათ გადაყლაპონ კაფსულა, ასევე შეუძლიათ მიიღონ 75 მგ-იანი კაფსულა დღეში ერთხელ ან ერთი 30 მგ კაფსულა დამატებული ერთი 45 მგ. კაფსულა დღეში ერთხელ, 10 დღის განმავლობაში, როგორც ტამიფლუს უსუსპენზიის რეკომენდებული დოზის ალტერნატივა.

ტამიფლუს პერიორალური რეკომენდებული დოზა ≥1 ასაკის ბავშვებში

სხეული მასა	რეკომენდებული დოზა 10 დღისთვის	პერიორალური სუსპენზიის რაოდენობა (მგ/მლ)
≤15 კგ	30 მგ. დღეში ერთხელ	5.0 მლ დღეში ერთხელ
>15-23 კგ	45 მგ. დღეში ერთხელ	7.5 მლ დღეში ერთხელ
>23- 40 კგ	60 მგ. დღეში ერთხელ	10.0 მლ დღეში ერთხელ
>40 კგ	75 მგ. დღეში ერთხელ	12.5 მლ დღეში ერთხელ

პაციენტისათვის მისაცემად ტამიფლუს ფხვნილის პერიორალურის უსუსპენზიის რეკომენდებული დოზა ფარმაცევტმა (იხ. თავი 4.2 გამოყენებასთან, მოპრეპარატთან და გადაგდებასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები).

2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

პაციენტები თირკმლის უკმარისობით

გრიპის მკურნალობა

პაციენტებისთვის რომელთაც რეატინინის კლირენსი < 60 მლ/წთ-ს აღემატება დოზის კორექციის საჭირო არ არის. პაციენტებში რეატინინის კლირენსი $> 30-60$ მლ/წთ-ზე, რეკომენდებულია ტამიფლუს დოზის შემცირება – 30 მგ დღეში ორჯერ 5 დღის განმავლობაში. პაციენტებში რეატინინის კლირენსით $10-30$ მლ/წთ. რეკომენდებულია ტამიფლუს შემცირება 30 მგ. მდე დღეში ერთხელ 5 დღის განმავლობაში. პაციენტებში, რომლებიც მიყოფებიან ჰემოდიალიზზე, ტამიფლუს 30 მგ საწყისი დოზით მიღება შესაძლებელია ჰემოდიალიზის დაწყებამდე თუ გრიპის სიმპტომების ვითრება 48 საათის განმავლობაში დიალიზის სეანსებს შორის. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად ტამიფლუს 30 მგ ინიშნება ჰემოდიალიზის ყოველი სეანსის შემდეგ.

პაციენტებში პერიტონეულ დიალიზზე მკურნალობისთვის რეკომენდებული ტამიფლუს 30 მგ დოზის მიცემა პერიტონეალური დიალიზის დაწყებამდე და შემდეგ 30 მგ ყველა 5 დღეში. (იხ. 3.2.5 ფარმაცევტიკას სპეციალურ პოპულაციებში და 2.4 უსაფრთხოების ზომები და განსაკუთრებული მითითებები).

პაციენტებში თირკმლის ტერმინალური დაავადების დროს (კრეატინინის კლირენსი < 10 მლ/წთ), რომელთაც არ უტარდება თდალიზი, ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის. ამდენად, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის ტამიფლუს დოზირების რეკომენდაციები მოწოდებული არ არის.

გრიპის პროფილაქტიკა

პაციენტებისთვის რომელთაც კრეატინინის კლირენსი < 60 მლ/წთ-ს აღემატება დოზის კორექციას აჭირო არ არის. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით > 30-60 მლ/წთ-ზე, რეკომენდებულია ტამიფლუს დოზის შემცირება – 30 მგ დღეში ერთხელ. განმავლობაში. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით 10-30 მლ/წთ. რეკომენდებულია ტამიფლუს შემცირება 30 მგ-მდე დღეგამოშვებით. პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ჰემოდიალიზზე, ტამიფლუს 30 მგ საწყის დოზით მიღება შესაძლებელია ჰემოდიალიზის დაწყებამდე. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად ტამიფლუს 30 მგ ინიშნება ჰემოდიალიზის ყოველი სესიის შემდეგ.

პაციენტების პერიტონეულ დიალიზზე პროფილაქტიკისთვის რეკომენდებულია ტამიფლუს 30 მგ დოზის მიცემა პერიტონეალური დიალიზის დაწყებამდე და შემდეგ 30 მგ ყველა შვიდ დღეში. (იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკას სპეციალურ პოპულაციებში და 2.4 უსაფრთხოების ზომები და განსაკუთრებული მითითებები). პაციენტებში თირკმლის ტერმინალური დაავადების დროს (კრეატინინის კლირენსი < 10 მლ/წთ), რომელთაც არ უტარდება თდალიზი, ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის. ამდენად, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის ტამიფლუს დოზირების რეკომენდაციები მოწოდებული არ არის.

პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით

ღვიძლის მსუბუქი ან საშუალო უკმარისობის მქონე პაციენტებში გრიპის მკურნალობის ან პროფილაქტიკის დროს დოზის კორექცია არ არის საჭირო (იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკას სპეციალურ პოპულაციებში). ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში პარატიუსის უსაფრთხოება და ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის.

იმუნოკომპრომიტირებული პაციენტები

ერთი წლის ან მეტი ასაკის იმუნოკომპრომიტირებულ პაციენტებში გრიპის სეზონური პროფილაქტიკა რეკომენდებულია 12 კვირის განმავლობაში. დოზირების კორექცია საჭირო არაა (იხ. თავი 2.2. დოზირება და მიღების წესი).

ხანდაზმულები

ხანდაზმულ პაციენტებში გრიპის მკურნალობისა და პროფილაქტიკისთვის დოზის კორექცია საჭირო არ არის (იხ. თავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში).

ბავშვები

ტამიფლუს უსაფრთხოება და ეფექტურობა 1 წლის ასაკამდე ბავშვები და დასტურებული არარის (იხ. თავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში). ფარმაკოკინეტიკის მონაცემები აჩვენებს რომ 3 მგ/კგ დოზა დღეში ორჯერ 0–12 თვის ასაკის ბავშვებში აღწევს პრო წამლის და აქტიური მეტაბოლიტის ისეთ კონცენტრაციებს პლაზმაში რომლიც მსგავსია უფრო დიდი ასაკის მქონე ბავშვების და მოზრდილების კლინიკური ეფექტურობის და უსაფრთხოების (იხ. თავი 2.1. თერაპიული ჩვენებები).

2.3 უკუჩვენებები

ოსელტამივირის ფოსფატის ან პრეპარატის რომელიმე კომპონენტისადმი მომატებული მგრძობელობა.

2.4 უსაფრთხოების ზომები

პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტამიფლუს, განსაკუთრებით ბავშვებში და მოზარდებში, გამოვლინდა კონვულსიები და დელირიუმის მსგავსი ნეიროფსიქიატრიული მოვლენები. იშვიათ შემთხვევებში ამ მოვლენებმა გამოიწვია სხეულის დაზიანების შემთხვევები. ტამიფლუს გავლნა მსგავს შემთხვევებზე უცნობია და მსგავსი შემთხვევები აღწერილია გრიპის მქონე სხვა პაციენტებშიც რომლებიც არ იღებდნენ ტამიფლუს. სამმა დამოუკიდებელმა ეპიდემიოლოგიურმა კვლევამ დაადასტურა, რომ გრიპით ინფიცირებული პაციენტებს რომლებიც იღებენ ტამიფლუს არ აქვთ მომატებული რისკი განუვითარდეთ ნეიროფსიქიატრიული გამოვლინებები იმ გრიპით ინფიცირებულ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც არ იღებენ ანტივირუსულ მკურნალობას (იხ. თავი 2.6.2. პოსტმარკეტინგული კვლევა)

პაციენტებს, განსაკუთრებით ბავშვებს და მოზარდებს, ჭირდებათ მონიტორინგი პათოლოგიური ქცევის ნიშნების აღმოსაჩენად.

A და B ტიპის გრიპის ვირუსებით გამოწვეული ავადმყოფობის გარდა ტამიფლუს ეფექტურობის მტკიცებულებები არ არსებობს.

დოზის კორექციისთვის თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის იხ. თავი 2.2.1. დოზირება განსაკუთრებულ პოპულაციებში და 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში.

30 გ. ტამიფლუს ორალური სუსუპენზიის ფხვნილის ბოთლი შეიცავს 25.713 გ. სორბიტოლს. ერთი 45 მგ ოსელტამივირის დოზის დღეში ორჯერადი მიღებისას პაციენტი იღებს 2.6 გ სორბიტოლს. ეს წარმოადგენს სორბიტოლის მაქსიმალურ რაოდენობას იმ პირებისთვის ვისაც აქვთ ფრუქტოზას მემკვიდრული აუტანლობა.

2.4.1 ზეგავლენა ვეტომანქანის დამანქანა-დანადგარების მართვის უნარზე

არმიესადაგება

2.4.2 ურთიერთქმედებების ხვასამედიცინოპროდუქტებთან და ურთიერთქმედების ხვასაფორმები

ოსელტამივირის ფარმაკოლოგიური და ფარმაკოკინეტიკური კვლევები მიუთითებენ, რომ კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედებები ნაკლებად სავარაუდოა.

ოსელტამივირის ფოსფატი თქმის ბოლომდე გარდაქმნება აქტიური მეტაბოლიტად ძირითადად ღვიძლში განლაგებული ესთერაზების მიერ. მონაცემები ესთერაზების კონკურენციით განპირობებული ურთიერთქმედებებზე ლიტერატურაში მწირია. ოსელტამივირს ადამის აქტიური მეტაბოლიტის ცილებთან შეკავშირების დაბალი ხარისხის გამო სავარაუდოა შეკავშირებული წამლების ჩანაცვლებით გამოწვეული ურთიერთქმედებები.

In vitro კვლევებმა აჩვენეს, რომ არც ოსელტამივირი და არც მისი აქტიური მეტაბოლიტი არ წარმოადგენენ სპეციფიკურ სუბსტრატს P450 სისტემის შერეული ფუნქციის მქონე ოქსიდაზებისათვის ან გლუკურონილ ტრანსფერაზებისათვის (იხ. 3.2 ფარმაკოკინეტიკა). არ არსებობს ორალურ კონტრაცეპტივებთან ურთიერთქმედების მექანიზმი.

ციმეტიდინი, ციტოქრომი P450
იზოფორმების არასპეციფიური ინჰიბიტორი და ფუმეანკათიონური წამლების მილაკოვანიური ულისეკრეციის კომპეტიტორი, პლაზმაში ოსელტამივირს ან მისი აქტიური მეტაბოლიტის კონცენტრაციაზე გავლენას არ ახდენს.

კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედებები, რომელიც მოიცავს რენული მილაკოვანი სეკრეციის კონკურენციას ნაკლებად სავარაუდოა გამოწვეული იყოს ამ წამლების უმეტესობისთვის დადგენილი უსაფრთხოების საზღვრებით, აქტიური მეტაბოლიტის ელიმინაციის თავისებურებებით (გორგლოვანი ფილტრაცია და ანონური მილაკოვანი ფილტრაცია) და ამგზების ექსკრეციის შესაძლებლობების გათვალისწინებით. პრობენიციდის ერთდროული გამოყენება იწვევს აქტიური მეტაბოლიტის დაახლოებით 2-ჯერ ზრდას თირკმელში აქტიური მილაკოვანი სეკრეციის დაქვეითების ხარჯზე. თუმცა აქტიური მეტაბოლიტის უსაფრთხოების ფართო საზღვრების გამო ტამიფლუს დოზის კორექცია საჭირო არ არის მისი პრობენიციდთან ერთად გამოყენებისას.

ამოქსიცილინთან ერთად გამოყენებაზე გავლენას არ ახდენს არცერთი ნაერთის კონცენტრაციაზე პლაზმაში, რაც აჩვენებს, რომ კონკურენციანი იონურ სეკრეციის გზაზე უმნიშვნელოა.

პარაცეტამოლთან ერთად გამოყენება არ ცვლის ოსელტამივირის ექსპოზიციას, მისი აქტიური მეტაბოლიტის ან პარაცეტამოლის კონცენტრაციას პლაზმაში.

არ აღინიშნება ოსელტამივირის ან მისი მთავარი მეტაბოლიტის ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება აპარაცეტამოლთან, აცეტილსალიცილის მქვას, ციმეტიდინთან ან ანტაციდებთან.

(მაგნიუმისდაალუმინისჰიდროქსიდებიდაკალციუმისკარბონატები), ვარფარინთან, რამანრტადინთანანამანტადინთანერთადგამოყენებისდროს.

III ფაზისმკურნალობის და პროფილაქტიკის კლინიკურკვლევებშიტამიფლუინიშნებოდა ისეთ ხშირად გამოყენებულ წამლებთან ერთად, როგორცააგვინფიბიტორები (ენალაპრილი, კაპტოპრილი), თიაზიდურიშარდმდენები (ბენდროფლუაზიდი), ანტიბიოტიკები (პენიცილინი, ცეფალოსპორინი, აზითრომიცინი, ერითრომიცინიდადოქსიციკლინი), H2 რეცეპტორებისბლოკატორები (რანიტიდინი, ციმეტიდინი), ბეტაბლოკატორები (პროპრანოლოლი), ქსანთინები (თეოფილინი) სიმპათომიმეტიკები (ფსევდოეფედრინი), ოპიოიდები (კოდეინი), კორტიკოსტეროიდები, ინჰალაციურიბრონქოდილატატორებიდაანალგეტიკები (ასპირინი, იბუპროფენიდაპარაცეტამოლი).

გვერდითიეფექტებისპროფილისანსიხშირისცვლილებატამიფლუსადაამედიკამენტებისერთდროულიგამოყენებისასარადნიშნულა.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

ბკატეგორიის ორსულობა

ბოცვრებსადავირთავგვებზეჩატარებულრეპროდუქციულკვლევებშიტერატოგენულიეფექტარადნიშნულა.ფერტილურობის და რეპროდუქციულიტოქსიურობის კვლევები ჩატარდა ვირთავგვებში. ოსელტამივირისგამოყენებულმარცერთმადოზამარიქონიაზეგავლენაფერტილობაზე.პრეპარატისექსპოზიციამნაყოფზევირთავგვებსა და ბოცვრებში შეადგინადედებშიდაფიქსირებულიმაჩვენებლისდაახლოებით 15-20%.

რადგან ორსულ ქალებში ოსელტამივირის გამოყენებაზე კონტროლირებადი კვლევები არ ჩატარებულა, არსებს მხოლოდ შეზღუდული რაოდენობის ინფორმაცია პოსტმარკეტინგული და რეტროსპექტული დაკვირვების მიხედვით. ეს მონაცემები ცხოველების კვლევებთან ერთად არ მიუთითებს არც პირდაპირ და არც ირიბ საზიანო მოქმედებაზე ორსულობის, ემბრიო/ფეტალური ან პოსტნატალურ განვითარების პერიოდში (იხ. თავი 3.3. პრეკლინიკური უსაფრთხოება). ფეხმძიმე ქალებს შეუძლიათ მიიღონ ტამიფლუ უსაფრთხოებაზე არსებული ინფორმაციის, მოცირკულირე გრიპის შტამის პათოგენურობის და ფეხმძიმე ქალის ზოგადი მდგომარეობის გათვალისწინებით.

2.5.2 მეძუძური ქალები

ლაქტაციის

პერიოდშივირთავგვებშიოსელტამივირიდამისიაქტიურიმეტაბოლიტიგამოიყოფარძით. ინფორმაცია ძუძუთი კვებაზე მყოფ ბავშვებში ოსელტამივირის რძით ექსკრეციაზე ძალიან მწირია. შეზღუდული რაოდენობის არსებული ინფორმაციით ოსელტამივირი და მისი აქტიური მეტაბოლიტი აღმოჩენილია ქალის რძეში, თუმცა ძალიან დაბალი შემცველობით რაც იწვევს ახალშობილებში წამლის სუბთერაპიულ კონცენტრაციას. ამინფორმაციაზე დაყრდნობით, მოცირკულირე ვირუსის შტამის და ლაქტაციის

პერიოდში მყოფი ქალის ზოგადი მდგომარეუბის მიხედვით შესაძლოა განხილულ იქნას ოსელტამავირის დანიშვნის პერსპექტივა.

2.5.3 გამოყენებაპედიატრიაში

იხილეთ 2.2.1 დოზირებისსპეციალურიინსტრუქციებიდა 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკასპეციფიურპოპულაციებში.

2.5.4 გამოყენებაგერიატრიაში

იხილეთ 2.2.1 დოზირებისსპეციალურიინსტრუქციებიდა 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკასპეციფიურპოპულაციებში.

2.5.5 თირკმლისფუნქციისდარღვევები

იხილეთ 2.2.1 დოზირებისსპეციალურიინსტრუქციებიდა 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკასპეციფიურპოპულაციებში.

2.5.6 ღვიძლისფუნქციისდარღვევები

იხილეთ 2.2.1 დოზირებისსპეციალურიინსტრუქციებიდა 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკასპეციფიურპოპულაციებში.

2.6 არასასურველი მოვლენები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

მონაცემებიტამიფლუსუსაფრთხოებისშესახებეფუძნებაკლინიკურიკვლევებს, რომლებშიცმთლიანადჩართულიყო 2647 მოზრდილი/მოზარდი და 858 პედიატურლი პაციენტიგრიპით, ასევეკლინიკურიკვლევებიდან, სადაცჩართული 1945 მოზრდილიდაახალგაზრდადა 148 პედიატრიულიპაციენტიტამიფლუსიღებდაპროფილაქტიკისმიზნით.

მოზრდილთადამოზარდებისჯგუფში, რომლებიცღებდნენტამიფლუსგრიპისსამკურნალოდ,წამლის გვერდითიეფექტებიდან (წგე)ყველაზეხშირი იყო გულისრევა, ღებინებადათავისტკივილი.

გვერდითიეფექტებისუმეტესობავლინდებოდაერთეულიმემთხვევებითმკურნალობის პირველანმეორედღესდასპონტანურადქრებოდა 1-2

დღეში.მოზრდილთადამოზარდებისჯგუფში, რომლებიცტამიფლუსიღებდნენგრიპისპროფილაქტიკისათვის, გვერდითიეფექტებიდანყველაზეხშირადგამოვლინდაგულისრევა, ღებინებადათავისტკივილი. ბავშვებშიყველაზეხშირადვლინდებოდაგულისრევა. პაციენტთაუმრავლესობაშიპრეპარატისმოხსნა საჭირო არ გამხდარა.

გრიპისმკურნალობადაპროფილაქტიკამოზარდებისადაახალგაზრდებისჯგუფში

მოზრდილებისთერაპიულადაპროფილაქტიკისჯგუფებშიტამიფლუსრეკომენდირებულ დოზით-თერაპიულჯგუფში(75 მგ-2ჯერდღეშიდა 5

დღისგანმავლობაში და პროფილაქტიკის ჯგუფში 75 მგერთხელ დღეში 6 კვირის განმავლობაში) მიღებისას გვერდითი ეფექტები, რომელთა სიხშირე $\geq 1\%$ ან რომელთაგანაც მოვლენის სიხშირე ტამიფლუს ჯგუფში პლაცებოსთან შედარებით 1 %-ით ან მეტით მაღალია, მოყვანილია ცხრილში-1.

პოპულაცია რომელიც ჩართული იყო გრიპის სამკურნალო ჯგუფში მოიცავდა სხვა მხრივ ჯანმრთელი მოზრდილ/მოზარდ პაციენტებს და „რისკ“ პაციენტებს (პაციენტები გრიპის გართულებების მაღალი რისკით, მაგ. ხანდაზმული პაციენტები და პაციენტები გულისა და რესპირატორული სისტემის ქრონიკული დაავადებით). ზოგადად, უსაფრთხოების პროფილი „რისკ“ პაციენტებში და სხვა მხრივ ჯანმრთელ მოზრდილ/მოზარდ პაციენტებში თვისობრივად მსგავსი იყო.

ტამიფლუს პროფილაქტიკურ ჯგუფში ჩართული სუბიექტების, რომლებიც იღებდნენ ტამიფლუს რეკომენდირებულ დოზას (75 მგ. დღეში ერთხელ 6 კვირის განმავლობაში) და სამკურნალო ჯგუფის პირების უსაფრთხოების პროფილი თვისობრივად მსგავსი იყო, მიუხედავად იმისა რომ პროფილაქტიკურ კვლევებში ტამიფლუ უფრო ხანგრძლივად გამოიყენებოდა.

ცხრილი 1 ოსელტამავირის მოზრდილ და მოზარდთა ჯგუფის პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებსაც აღმოაჩნდათ წამლის გვერდითი რეაქცია $\geq 1\%$, კვლევებიდან რომლებიც იკვლევდა ტამიფლუს გრიპის სამკურნალო ან პროფილაქტიკისთვის (სხვაობა პლაცებოს ჯგუფთან $\geq 1\%$)

ორგანოთა სისტემა წამლის გვერდითი რეაქცია	თერაპიული ჯგუფი		პროფილაქტიკის ჯგუფი		სიხშირის კატეგორია ^a
	ოსელტამავირი (75 mg b.i.d.) N=2647	პლაცებო N=1977	ოსელტამავირი (75 mg o.d.) N=1945	პლაცებო N=1588	
გასტროინტესტინური დარღვევები					
გულისრევა	10%	6%	8%	4%	ძალიან ხშირი
ღებინება	8%	3%	2%	1%	ხშირი
ნევროლოგიური და ნევრული სისტემის დარღვევები					
თავის ტკივილი	2%	1%	17%	16%	ძალიან ხშირი
ზოგადი დარღვევები ტკივილი	<1%	<1%	4%	3%	ხშირი

^aსიხშირის კატეგორია მოცემულია მხოლოდ ოსელტამავირი ჯგუფისთვის. სიხშირის კატეგორიების დასახასიათებლად გამოყენებულია სტანდარტიზებული დახასიათება და იყოფა შემდეგნაირად: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$); ხშირი ($\geq 1/100$ to $< 1/10$).

გვერდითი ეფექტები რომლებიც გამოვლინდა მოზრდილები და მოზარდების სამკურნალო ჯგუფის(n=2647) დაპროფილაქტიკური ჯგუფის (n=1945) 1 %-ზე მეტში, თუმცა, გვერდითი მოვლენები რომლებიც უფრო ხშირი იყო პლაცებოს ჯგუფში ან განსხვავება პალეზოს და ოსელტამავირის ჯგუფს შორის<1%-ზე, იყო შემდეგი:

- *გასტროინტესტინური დარღვევები (ტამიფლუ vs პლაცებო):*
 - თერაპიული ჯგუფი: დიარეა (6% vs. 7%), მუცლის ტკივილი (ეპიგასტრიუმის ტკივილის ჩათვლით, 2% vs. 3%)
 - თერაპიული ჯგუფი: დიარეა (3% vs. 4%), (ეპიგასტრიუმის ტკივილი (2% vs. 2%), დისპეფსია (1% vs. 1%)
- *ინფექციები(ტამიფლუ vs პლაცებო):*
 - თერაპიული ჯგუფი: ბრონქიტი (3% vs. 4%), სინუსიტი (1% vs. 1%), მარტივი ჰერპესი (1% vs. 1%)
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი:ნაზოფარინგიტი (4% vs. 4%), ზედა რესპირატორული ტრაქტის ინფექციები (3% vs. 3%), გრიპი (2% vs. 3%)
- *ზოგადი პრობლემები(ტამიფლუ vs პლაცებო):*
 - თერაპიული ჯგუფი: თავბრუსხვევა (ვერტიგოს ჩათვლით, 2% vs. 3%),
 - თერაპიული ჯგუფი: დაღლილობა (7% vs. 7%), ცხელება (2% vs. 2%), გრიპის მსგავსი დაავადება (1% vs. 2%), თავბრუსხვევა (1% vs. 1%), კიდურების ტკივილი (1% vs. <1%)
- *ნევროლოგიური და ნერვული სისტემის(ტამიფლუ vs პლაცებო):*
 - თერაპიული ჯგუფი: უძილობა(1% vs. <1%)
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: უძილობა(1% vs. <1%)
- *რესპირატორული, გულმკერდის და შუასაყრის დაავადებები(ტამიფლუ vs პლაცებო):*
 - თერაპიული ჯგუფი: ხველა (2% vs. 2%), ცხვირის გაჭედვა (1% vs. 1%)
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: ცხვირის გაჭედვა(7% vs. 7%), ყელისტკივილი (5% vs. 5%), ხველა (5% vs. 6%), რინორეა (1% vs. 1%)
- *კუნთების, შემერთებელი ქსოვილის და ძვლოვანი სისტემის დაზიანება(ტამიფლუ vs პლაცებო):*
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: ზურგის ტკივილი (2% vs. 3%), ასახსრების ტკივილი (1% vs. 2%), კუნთების ტკივილი (1% vs. 1%)
- *რეპროდუქციული სისტემის და ძუძუს დაზიანებები(ტამიფლუ vs პლაცებო):*
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: დისმენორეა (3% vs. 3%)

გრიპის მკურნალობა და პროფილაქტიკა ხანდაზმულ პაციენტებში:

ტამიფლუს უსაფრთხოების პროფილი კლინიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება 942 ხანდაზმულ დაახალგაზრდა (65 წლამდე) პოპულაციებში არ გამოვლენილა.

გრიპის პროფილაქტიკა იმუნოტეტის დარღვევის მქონე პაციენტებში:

ჩატარდა 12 კვირიანი კვლევა გრიპის პროფილაქტიკა იმუნოკომპრემეტირებულ 475 პაციენტში, მათ შორის 18 ბავშვში, 1-12 წლის ასაკის. 238 პაციენტში ტამიფლუს უსაფრთხოების მონაცემები არ განსხვავდებოდა ტამიფლუს პროფილაქტიკის სხვა ჯგუფში მიღებული მონაცემებისაგან.

გრიპის მკურნალობა და პროფილაქტიკა ≥ 1 წლის ასაკის ბავშვებში

მთლიანობაში 1480 ბავშვი (სხვა მხრივ ჯანმრთელი 1-12 წლის ასაკის ბავშვები და 6-12 წლის ბავშვები ასთმით) იღებდა მონაწილეობას კლინიკურ კვლევებში სადაც ოსელტამავირი ეძლეოდა გრიპის სამკურნალოდ. 858 ბავშვი იღებდა ოსელტამავირის სუსპენზიას სამკურნალოდ.

გვერდითი მოვლენები რომლებიც გამოვლინდა 1-12 წლის ასაკის ბავშვების (n=858) 1%-ზე მეტში, რომლებიც მკურნალობდნენ ოსელტამავირით ბუნებრივი გზით შეძენილი გრიპის გამო და გვერდითი ეფექტები რომლების იყო სულ მცირე 1%-ზე მეტი მაღალი სიხშირით ტამიფლუს ჯგუფში პლაცებო ჯგუფთან (n=622) შედარებით იყო შემდეგი: ღებინება (16 % ოსელტამავირის ჯგუფი/8% პლაცებოს ჯგუფი). 148 ბავშვს შორის რომლებიც იღებდნენ ტამიფლუს რეკომენდირებულ დოზას დღეში ერთხელ პოსტექსოზიციურ პროფილაქტიკურ კვლევაში სახლის პირობებში (n=99), და განცალკავებულ 6 კვირიანი პედიატრიული პროფილაქტიკის კვლევაში (n=49), ღებინება იყო ყველაზე ხშირი გვერდითი ეფექტი. (8% ოსელტამავირის ჯგუფი/2% არაპროფილაქტიკური ჯგუფი). ამ კვლევებში ტამიფლუ კარგად აიტანებოდა და გვერდითი ეფექტების კვლევა იყო მანამდე ჩატარებული პედიატრიული მკურნალობის კვლევების მსგავსი.

გვერდითი ეფექტები, რომლებიც გამოვლინდა ბავშვების 1%-ზე მეტში თერაპიულ კვლევებში (n=858) ან ბავშვების 5%-ზე მეტში პროფილაქტიკის ჯგუფში (n=148), თუმცა გვერდითი ეფექტები რომელიც მეტის სიხშირით ვლინდებოდა ბავშვებში პლაცებო/პროფილაქტიკის არ ჩატარების ჯგუფში ან სხვაობა ოსელტამავირის ჯგუფსა და პლაცებო/პროფილაქტიკის არ ჩატარების ჯგუფში იყო 1 %-ზე ნაკლები, არის შემდეგი:

- **გასტროინტესტინური დარღვევები (ტამიფლუ/პლაცებო):**
 - თერაპიის ჯგუფი: დიარეა (9% vs. 9%), გულისრევა (4% vs. 4%), მუცლის ტკივილი (ეპიგასტრიუმის ტკივილის ჩათვლით, 3% vs. 3%)
- **ინფექციები (ტამიფლუ/პლაცებო):**
 - თერაპიის ჯგუფი: შუა ყურის ანთება (5% vs. 8%), ბრონქიტი (2% vs. 3%), პნევმონია (1% vs. 3%), სინუსიტი (1% vs. 2%)

- *რესპირატორული, გულმკერდის და შუასაყარის დარღვევები (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: ასთმა (ასთმის მძიმე ფორმების ჩათვლით 3% vs. 4%), ეპისტაქსისი (2% vs. 2%)
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: ხველა (12% vs. 26%), ცხვირის გაჭედვა (11% vs. 20%)
- *კანის და კანქვეშა ქსოვილების დაზიანება (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: დერმატიტი (ალერგიული და ატოპური დერმატიტის ჩათვლით, 1% vs. 2%)
- *ურისა და ლაბირინთის დაზიანება (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: ყურის ტკივილი (1% vs. <1%)
- *თვალის დაზიანება (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: კონიუქტივიტი (გაწითლებული თვალი, გამონადენი და ტკივილი 1% vs. <1%)

პედიატრიული თერაპიის ჯგუფში გამოვლენილი დამატებითი გვერდითი ეფექტები, რომელიც ზემოთ გახლდათ წარმოდგენილი, თუმცა მონაცემთა მატების გამო ვერ ავსებს წინა თავში ჩართვის კრიტერიუმებს, მოპყვებულია ქვემოთ:

- *სისხლის და ლიმფური სისტემის დაზიანება (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიული ჰგუფი: ლიმფადნოპათია (<1% vs. 1%),
- *ყურის და ლაბირინთის დაზიანება (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიული ჯგუფი: ტიმპანური მემბრანის დაზიანება (<1% vs. 1%).

მონაცემები 1 წლამდე ასაკის ბავშვებში

ფარმაკოკინეტიკის, ფარმაკოდინამიკის და უსაფრთხოების პროფილის დასადასტურებლად ჩატარებულ ორ კვლევაში, რომლებით ჩატარდა ერთ წლამდე ასაკის გრიპით დაავადებულ 124 ბავშვში, უსაფრთხოების პროფილი სგავსი იყო სვადასხვა ასაკობრივ კოჰორტაში და ყველაზე ხშირად წარმოდგენილი იყო ღებინებით, დიარეით და სიწითლით. (იხ თავი 3.2.5 პარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში). არასაკმარისია მონაცემები ბავშვებისთვის რომლებიც ორსულობის 36 კვირაზე ადრე დაიბადნენ.

ერთწლამდე ასაკის ბავშვებში ტამიფლუს გამოყენების შესახებ ინფორმაცია მიღებულია პროსპექტული და რეტროსპექტული ობზერვაციული კვლევებიდან (სულ მოიცავს 2400 ბავშვს ამ ასაკობრივ ჯგუფში). ეპიდემიოლოგიური მონაცემთა ბაზიოს კვლევა და პოსტმარკეტინგული მონაცემების მიხედვით ერთწლამდე ასაკის ბავშვებში და 1 წელზე მეტი ასაკის ბავშვებში ტამიფლუს უსაფრთხოების პროფილი მსგავსია.

2.6.2 პოსტმარკეტინგი

მოყვანილი გვერდითი ეფექტები აღმოჩენილია ტამიფლუს პოსტმარკეტინგული გამოყენების ეტაპზე. რადგანაც ეს გვერდითი ეფექტები მოხალისეობრივ საფუძველზე მოწოდებულია დაუდგენელი ზომის პოპულაციის მიერ, შეუძლებელია ზუსტად შეფასდეს მათი სიხშირე და/ან დადგინდეს მიზეზ შედეგობრივი კავშირი ტამიფლუს გამოყენებასთან.

კანისა და კანქვეშაქსოვილების დაზიანებები: აღინიშნება შემდეგი ჰიპერმგრძობლობის რეაქციები როგორცაა კანის ალექიული რეაქციები დერმატიტი, გამონაყარი, ეკზემა, ურტიკარია, მულტიფორმული ერითემა, ალრგია, ანაფილატიური/ანაფილაქტოიდური რეაქციები, კანის შეშუპება, სტივენ ჯონსონის სინდრომი და ტოქსიური ეპიდერმალური ნეკროზი.

ღვიძლის და სანაღლე გზების დაზიანებები: ჰეპატიტი და ღვიძლის ფუნქციების მატება აღწერილია პაციენტებში რომლებსაც აქვთ ოპსელტამავირის მიღების ფონზე განვითარებული გრიპის მსგავსი დაავადება.

ფსიქიატრიული დარღვევები/ ნერვული სისტემის დარღვევები: კონვულსიები და დელირიუმი (ისეთი სიმპტომების ჩათვლით როგორცაა შეცვლილი ცნობიერება, კონფუზია, ანმალური ქცევა, ილუზიები, ჰალუცინაციები, აიტაცია, შფოთვა, კომამარები) აღწერილია ძირითადად ბავშვებსა და მოზარდებში რომლებიც იღებენ ტამიფლუს გრიპით ავადობის ფონზე. იშვიათ შემთხვევებში ამ მოვლენებმა გამოიწვიეს სხეულის დაზიანების შემთხვევები. ტამიფლუს გავლენა აღნიშნულ მოვლენებზე უცნობია. მსგავსი ნეიროფსიქიატრიული მოვლენები ასევე აღწერილია გრიპის დაავადებულებში რომლებიც არ იღებენ ტამიფლუს.

გასტროინტესტინური დარღვევები: აღწერილია გასტროინტესტინური სისხლდებნა ტამიფლუს მიღების შემდეგ. კერძოდ აღინიშნა ჰემორაგიულ კოლიტი რომელიც გაუმჯობესდა გრიპის გაუმჯობესების ან ტამიფლუს შეწყვეტის შემდეგ.

2.6.2.1 ლაბორატორიული ცვლილებები

აღწერილი ღვიძლის ფერმენტების მატება გრიპის მსგავსი დაავადებების დროს ოსელტამავირის მიღების ფონზე (იხ. თავი 2.6.2. პოსტმარკეტინგი).

2.7 დოზის გადაჭარბება

ტამიფლუს მიღებისას დოზის გადაჭარბების შემთხვევები აღწერილია კლინიკური კვლევების და პოსტმარკეტინგული გამოცდილების დროს. დოზის გადაჭარბების უმეტესი შემთხვევების დროს გვერდითი ეფექტები აღწერილი არ არის.

გვერდითი ეფექტების აღწერილობა დოზის გადაჭარბების შემდეგ და ტამიფლუს თერაპიულ დოზების დროს ბუნებით გავრცელებით მსგავსია იხ. თავი 2.6. არასასურველ მოვლენები.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ოსელტამივირის ფოსფატი პრო-წამალია. აქტიური მეტაბოლიტი ოსელტამივირის კარბოქსილატი (ოკ) A და B გრიპის ვირუსის ფერმენტ ნეირინამინიდაზას მაღალაქტიური დასელექტიური ინჰიბიტორია. ვირუსული ნეირინამინიდაზას მნიშვნელოვანი როლი აქვს ვირუსის არაინფიცირებულ უჯრედში შეღწევაში ასევე ინფიცირებული უჯრედიდან ვირუსის სახლად ფორმირებულ ინაწილაკების გამოსათავი სუფლებში და ორგანიზმში ვირუსის შემდგომ გავრცელებაში.

ოსელტამივირის კარბოქსილატი აინჰიბირებს ორივე A და B ტიპის გრიპის ვირუსების ნეირინამინიდაზას. ოსელტამივირის კარბოქსილატის კონცენტრაცია რომელიც საჭიროა ფერმენტის აქტიურობის 50 %-ით დასაქვეითებლად (IC₅₀) იმყოფება დაბალ ნაწილში. ოსელტამივირის კარბოქსილატი ასევე აინჰიბირებს გრიპის ვირუსის ინფიცირებას და რეპლიკაციას *in vitro* და აინჰიბირებს გტიპის ვირუსის რეპლიკაციას და პათოგენურობას *in vivo*.

3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

ტამიფლუს კლინიკური ეფექტურობა დადასტურებულია ადამიანის ექსპერიმენტული ინფექციის კვლევებში და ბუნებრივად განვითარებული გრიპის III ფაზის კვლევებში.

გრიპის ბუნებრივად შეძენილი და ექსპერიმენტული გრიპის კვლევებში ტამიფლუ არ ცვლის ინფექსიაზე ნორმალურ ჰუმორალურ ანტისხეულებით პასუხს. არაა მოსალოდნელი ტამიფლუთი მკურნალობით შეიცვალოს ანტისხეულების პასუხი ინაქტივირებულ ვაქცინაზე.

კვლევები გრიპით ბუნებრივი დაავადების დროს

III ფაზის კვლევებში, რომელიც ჩატარდა ჩრდილოეთ ნახევარსფეროში 1997-1998 წწ. ზამთარში გრიპის ეპიდემიის დროს,

პაციენტებმა დაიწყეს ტამიფლუს მიღება სიმპტომების გამოვლენიდან დაახლოებით 40 საათის შემდეგ. ამ კვლევებში პაციენტების 97% ინფიცირებული იყო A ტიპის ვირუსით, ხოლო 3% - B ტიპის ვირუსით. ტამიფლუს არწმუნოდ შეამცირა გრიპის კლინიკური ნიშნების და სიმპტომების ხანგრძლივობა 32 საათით. პაციენტებში დადასტურებული გრიპით, რომლებიც დებულნი არიან ტამიფლუს ასევე შემცირდა დაავადების სიმძიმე 38%-ით პლაცებოსთან შედარებით. უფრო მეტიც,

ტამიფლუს შეამცირა გრიპის გართულებების სიხშირე, რომლებიც ანტიბიოტიკებს საჭიროებენ, სხვა მხრივ ჯანმრთელ ახალგაზრდებში 50%-ით. ეს გართულებები იცავს ბრონქიტს, პნევმონიას, სინუსიტს და შუა ყურის ანთებას. III ფაზის აღნიშნულ კვლევებში დადასტურებული იყო ეფექტურობა ანტივირუსული აქტივობის მეორადი პარამეტრების მხრივ -

ორგანიზმიდან ვირუსის განდევნის ხანგრძლივობის შემცირება და ვირუსული ტიტრების მრუდის (AUC) ქვემოთობის შემცირება.

III ფაზის კვლევებში, რომელიც ჩატარდა ჩრდილოეთ ნახევარსფეროში 1997-1998 წწ. ზამთარში გრიპის ეპიდემიის დროს, პაციენტებმა დაიწყეს ტამიფლუს მიღება სიმპტომების გამოვლენიდან დაახლოებით 40 საათის შემდეგ. ამ კვლევებში პაციენტების 97% ინფიცირებული იყო A ტიპის ვირუსით, ხოლო 3% - B ტიპის ვირუსით. ტამიფლუმ სარწმუნოდ შეამცირა გრიპის კლინიკური ნიშნების და სიმპტომების ხანგრძლივობა 32 საათით. პაციენტებში დადასტურებული გრიპით, რომლებიც დებულნი არიან ტამიფლუს ასევე შემცირდა დაავადების სიმძიმე 38%-ით პლაცებოსთან შედარებით. უფრო მეტიც, ტამიფლუმ შეამცირა გრიპის გართულებების სიხშირე, რომლებიც ანტიბიოტიკების საჭიროებენ, სხვა მხრივ ჯანმრთელ ახალგაზრდებში 50%-ით. ეს გართულებები იცავს ბრონქიტს, პნევმონიას, სინუსიტს და შუა ყურის ანთებას. III ფაზის აღნიშნულ კვლევებში დადასტურებული იყო ფექტურობა ანტივირუსული აქტივობის მეორადი პარამეტრების მხრივ -
ორგანიზმიდან ვირუსის განდევნის ხანგრძლივობის შემცირება და ვირუსული ტიტრების მრუდის (AUC) ქვემოთობის შემცირება.

გრიპის მკურნალობა ბავშვებში

ორმა გიბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევა ჩატარდა 1-12 წლის (საშუალო ასაკი 5.3 წელი) ბავშვებში, რომელთაც აღნიშნული დათხელება (>100° F/37.8 °C). პლუსხველანსურდო. მათი ჩართვა კვლევაში მოხდა როდესაც ცნობილი იყო, რომ პოპულაციაში გავრცელებულია გრიპი. ამ კვლევაში პაციენტების 67% ინფიცირებული იყო A ტიპის ვირუსით ხოლო 33% B ტიპის ვირუსით.

ტამიფლუმ, რომლის მიღება დაიწყო სიმპტომების გამოვლენიდან 48 საათის ფარგლებში, შეამცირა დაავადების ხანგრძლივობა 35.8 საათით პლაცებოსთან შედარებით. ავადობის დროს განსაზღვრული იყო ხველის, სურდოს გაქრობა, ტემპერატურის დაწვეა და ჩვეული ჯანმრთელობის დააქტივობის დაბრუნება. ტამიფლუს ჯგუფში ბავშვების რაოდენობა, რომელთაც შუა ყურის მწვავე ანთება ჰქონდა 40%-ით ნაკლები იყო პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით. ტამიფლუს რეციპიენტი ბავშვები დაუბრუნდნენ ჩვეულ აქტივობას თითქმის ორი დღითა დრე, ვიდრე პლაცებოს რეციპიენტები.

მეორე კვლევა ჩატარდა ასთმის მქონე 6-12 წლის ასაკის 334 ბავშვში, მათგან გრიპი ჰქონდა 53.6%-ს.

ოსელტამივირის ჯგუფში დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა არ შემცირებულა სარწმუნოდ. მე-6 დღისათვის (მკურნალობის უკანასკნელი დღე) FEV1 მოიმატა 10.8%-ით ოსელტამივირის ჯგუფში, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში მატებამ 4.7% შეადგინა (p=0.0148).

გრიპის პროფილაქტიკის შემსწავლელი კვლევები

გრიპის პროფილაქტიკა მოზრდილებსა და მოზარდებში

ტამიფლუს ეფექტურობა ბუნებრივად მძიმე ენცილი A და B ტიპის გრიპის პროფილაქტიკაში ნაჩვენებია ყოველწლიურად მოუკიდებელ III ფაზის კვლევაში.

მოზრდილებსა და მოზარდებში ჩატარებულ III ფაზის კვლევაში ტამიფლუ დანიშნა ოჯახში მცხოვრებ გრიპით ინფიცირებულთან კონტაქტის მქონე პირების იმპრობების დაწყებიდან 2 დღის ფარგლებში, რამაც კონტაქტის შემდგომი გრიპით ავადობა შეამცირა 92%-ით.

პლაცებო კონტროლირებად, ორმაგ ბრმა კვლევაში, რომელიც ჩატარდა სხვა მხრივ ჯანმთელ 18-65 წლის ასაკის მოზრდილებში, ტამიფლუს სარწმუნოდ შეამცირა გრიპის კლინიკური ფორმის სახალიმ მთხვევების სიხშირე 76%-ით თემში გრიპის ეპიდემიის აფეთქების დროს. აღნიშნულ კვლევაში ტამიფლუს დებულობა დენ 42 დღის განმავლობაში.

პლაცებო კონტროლირებად, ორმაგ ბრმა კვლევაში მოხუცებულთა სახლების ბინადრებში, რომელთაგან 80% გაკეთებული ჰქონდა გრიპის საწინააღმდეგო ვაქცინა, ტამიფლუს სარწმუნოდ შეამცირა გრიპის კლინიკური ფორმის სახალიმ მთხვევების სიხშირე 92%-ით. ამავე კვლევაში ტამიფლუს სარწმუნოდ შეამცირა ბრონქიტის, პნევმონიის ან სინუსიტის სიხშირე 86%-ით. აღნიშნულ კვლევაში ტამიფლუს დებულობა დენ 42 დღის განმავლობაში.

სამივე კლინიკურ კვლევაში, ტამიფლუს პროფილაქტიკურ მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების დაახლოებით 1% განუვითარდა გრიპის მკურნალობის მიმდინარეობისას.

III ფაზის ამ კვლევებში ტამიფლუს სარწმუნოდ შეამცირა ვირუსის გაავრცელებისა და ოჯახის ფარგლებში ვირუსის გადაცემის სიხშირე.

გრიპის პროფილაქტიკა ბავშვებში

ტამიფლუს ეფექტურობა ბუნებრივად მძიმე ენცილი გრიპის პროფილაქტიკაში ნაჩვენებია ოჯახებში ექსპოზიციის შემდგომი პროფილაქტიკის კვლევაში, რომელიც მოიცავდა 1-დან 12-წლამდე ასაკის ბავშვებს (როგორც საწყის შემთხვევების, ისე ოჯახური კონტაქტების სახით).

კვლევაში ეფექტურობის პირველადი პარამეტრი ყოველ ბორატორიულად დადასტურებულ გრიპის ინციდენტობა. აღნიშნულ კვლევაში გამოყენებული ქნა ტამიფლუს პერორალის უსკენზი 30 – 75 მგ დღეში ერთხელ 10 დღის განმავლობაში. ბავშვებში, რომლებიც არავრცელებდნენ ვირუსს საწყისში, ლაბორატორიულად დადასტურებული გრიპის სახალიმ მთხვევების სიხშირე შემცირდა 21%-დან (15/70) ჯგუფში, რომელიც არ დებულობდა პროფილაქტიკას, 4%-მდე (2/47) ჯგუფში, რომელიც დებულობდა პროფილაქტიკას.

გრიპის პროფილაქტიკა იმუნოკომპრომიტირებულ პაციენტებში

ჩატარდა ორმაგი ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული კვლევა 475 მათშორის 1-12 წლის ასაკის 18 ბავშვი იმუნოკომპრომიტირებულ პაციენტში, რომლებიც იღებდნენ ტამიფლუს გრიპის სეზონური პროფილაქტიკის მიზნით.

შეფასებული იქნა ლაბორატორიულად RT-PCR დაკლინიკურად დადასტურებული >99.0°F/37.2°C ხველადაკორიზა გრიპის სისხშირე 24 საათის განმავლობაში. პაციენტებში, რომლებიც კვლევის დაწყებამდე არ იყვნენ ვირუსმატარებლები, ტამიფლუს ჯგუფში იმეცირდა ლაბორატორიულად დადასტურებული დაკლინიკურად გამოვლენილი გრიპის სისხშირე ჯგუფში რომელიც არ იებდა პროფილაქტიკურ მკურნალობას 3.0 იდან 0.4%- მდე (1/231) ჯგუფი რომელიც რება ტამიფლუს პროფილაქტიკისთვის.

ვირუსის რეზისტენტობა

ვირუსის ნეირინამნიდაზას შმცირებული მგრძნობელობა

კლინიკური კვლევა: შმცირებული მგრძნობელობის ან ოსელტამავირის მიმართ რეზისტენტული გრიპის ვირუსების წარმოშობის რისკი შესწავლილი იყო Roche-დაფინანსებულ კლინიკურ კვლევებში. ყველა პაციენტში ელესტამავირ რეზისტენტული ვირუსისმატარებლობა გარდამავალი იყო, ვირუსის გამოდევნა მოხდა ნორმალურად სიმპტომების გაუარესების გარეშე.

პაციენტების პოპულაცია	პაციენტები რეზისტენტულ მუტაციებით (%)	
	ფენოტიპირება*	გენო- და ფენოტიპირება*
მოზრდილები და მოზარდები	4/1245 (0.32%)	5/1245 (0.4%)
ბავშვები (1-12 წელი)	19/464 (4.1%)	25/464 (5.4%)

* სრული გენოტიპირება არ ჩატარებულა ყველა კვლევაში.

ტამიფლუს გამოყენებასთან ასოცირებული წამლის მიმართ რეზისტენტობის მტკიცებულება დღეისთვის ჩატარებულ კვლევებში: პოსტ-ექსპოზიცია (7 დღე), პოსტექსპოზოტა ბინაზე კონტაქტიდან (10 დღე) და იმუნოკომპრომიტირებული პირების სეზონური (42 დღე) პრევენციის დროს ნანახი არ იქნება. იმუნოკომპრომიტირებულ პირებში 12 კვირიანი პროფილასქტიკური მურნალობის დროს რეზისტენტობა არ განვითარებულა.

კლინიკური და ზედამხედველობის მონაცემები: ბუნებრივი მუტაციები ასოცირებული ოლესტამავარის მიმართ მგლზნობელობის დაქვეითებასთან აღმოჩენილია *in vitro* იმ პაციენტების მიერ იზოლირებული A და B ვირუსებში, რომლებიც არ იღებდნენ ოსელტამავირს. მაგალითად 2008 წელს ოსელტამავირის რეზისტენტული ქვეტიპი H275Y იყო აღმოჩენილი 2008 წელს ევროპაში გავრცელებული H1N1 99%-ში, როცა 2009 წელს H1N1 გრიპი (ღორის გრიპი) თითქმის მთლიანად მგრძნობიარე ოსელტამავირზე. რეზისტენტული შტამები ასევე გამოიყო იმუნოკომპეტენტური და იმუნოკომპრომიტირებული პირებისგან, რომლებიც მკურნალობდნენ ოსელტამავირით. ოსელტამავირის მიმართ მგრძნობელობა

ცვალებადობს სეზონურად და გეოგრაფიულად.ოსელტამავირის მიმართ რეზისტენტობა ასევე აღწერილი იყო H1N1 გრიპის პანდემიის დროს და უკავშირდებოდა როგორც თერაპიულ ასევე პროფილაქტიკურ რეჟიმებს.

პრეპარატისმიმართრეზისტენტობისგანვიტარებისრისკიმეტიაყველაზეახალგაზრდა ჯგუფებშიდა იმუნოკომპრემეტირებულ პაციენტებში. ოსელტამავირითნამკურნალევიდაოსელტამავირისმიმართრეზისტენტულივირუსებ ისმტამებისლაბორატორიულიშესწავლითგამოვლინდა N1და N2 ნეირამინიდაზებისმუტაციები. რეზისტენტულიმუტაციებისუბ-ტიპ სპეციფიკურია.

პრეპარატისდანიშვნისასგათვალისწინებულოუნდაიყოს არსებული ინფორმაცია გრიპისვირუსისმგრძნობელობაზეპრეპარატისმიმართყოველსეზონზე. (უახლესინფორმაციისათვის, იხილეთWHO ან / დაადგილობრივიმთავრობისგვებგვერდები).

3.1.3 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

3.1.4 აბსორბცია

ოსელტამავირი სწრაფადმეიწოვებაკუჭ-ნაწლავისტრაქტიდანოსელტამავირსფოსფატისპერორულიმილებისშემდეგ. იგისწრაფადგარდაიქმნებააქტიურმეტაბოლიტადღვიძლისესთერაზებისსაშუალებით. პლაზმაშიაქტიურიმეტაბოლიტისკონცენტრაციისგანსაზღვრამესამლებელიადოზისმი ლებიდან 30 წუთში, ხოლომაქსიმალურიკონცენტრაციამიიღწევა 2-3 საათშიდამნიშვნელოვნადაღმეტება (20-ჯერ) პრო-წამლისკონცენტრაციას. პერორულიდოზისარანაკლებ 75% ხვდებასისტემურსისხლისმიმოქცევაშიაქტიურიმეტაბოლიტისსახით. აქტიურიმეტაბოლიტისპლაზმურიკონცენტრაციადოზისპროპორციულიადაარარისდამოკიდებულისაკვებთანერთადმიღებაზე (იხ. 2.2 დოზირებადამიღების წესი).

3.1.5 დისტრიბუცია

ადამიანებშიაქტიურიმეტაბოლიტისგანაწილებისმოცულობა (V_{ss}) დაახლოებით 23 ლიტრია.

როგორცცხოველებზეჩატარებულექსპერიმენტებშიიყონაჩვენები, აქტიურიმეტაბოლიტიგრიპოზულიინფექციისყველასაკვანძოლოკალიზაციასაღწევს. ამკვლევებში, აქტიურიმეტაბოლიტისანტივირუსულიკონცენტრაციანახიიქნაფილტვებში, ბრონქოალვეოლურლავაჟში, ცხვირისლორწოვანში, შუაყურშიდატრაქეაში..

აქტიურიმეტაბოლიტისშეკავშირებაადმიანისპლაზმისცილებთანგათვალისწინებელი არაა (დაახლოებით 3%). პრო-წამლისშეკავშირებაადმიანისპლაზმისცილებთანშეადგენს 42%-ს. აღნიშნულიმაჩვენებლებიარარისსაკმარისიიმისათვის, რომგანაპირობოსმნიშვნელოვანიურთიერთქმედებებისხვაწამლებთან.

3.1.6 მეტაბოლიზმი

ოსელტამივირის ფოსფატი თითქმის მთლიანად ფარდაიქმნება აქტიურ მეტაბოლიტად დვიძლიგანლაგებულის თერაზების მიერ.

არც ოსელტამივირის და არც მისი აქტიური მეტაბოლიტი არ წარმოადგენს ციტოქრომ P450 ძირითადი ფორმების კატალიზატორს ან ინჰიბიტორს (იხ. 2.4.2 ურთიერთქმედებების ხვასამედიცინოპროდუქტებთან და ურთიერთქმედების ხვასა ფორმები).

3.1.7 ელიმინაცია

აბსორბირებული ოსელტამივირი ძირითადად (>90%)

გამოიყოფა აქტიურ მეტაბოლიტად ფარდაიქმნის გზით.

აქტიური მეტაბოლიტის შემდგომი მეტაბოლიზმი აღარ ხდება და გამოიყოფა შარდით.

პლაზმაში პიკური კონცენტრაციის მიღწევის შემდეგ აქტიური მეტაბოლიტის კონცენტრაცია პაციენტების უმრავლესობაში მცირდება 6-10 სთ-იანი ხანგრძლივობის პერიოდით.

აქტიური წამლის მთლიანად (>99%) გამოიყოფა თირკმლებით. თირკმლოვანი კლირენსი (18.8 ლ/სთ)

აჭარბებს გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარეს (7.5 ლ/სთ) რაც მიუთითებს, რომ დამატებით ადგილი აქვს ტუბულარულ ფილტრაციას.

პერორულად მიღებული მონიშნული დოზის 20%-ზე ნაკლები გამოიყოფა ფეკალიებით.

3.1.8 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

პაციენტები თირკმლის უკმარისობით

100 მგ ტამიფლუს დღეში ორჯერ 5 დღის განმავლობაში, გამოყენების დროს პაციენტებში თირკმლის უკმარისობის სხვადასხვა ხარისხით აქტიური მეტაბოლიტის ექსპოზიცია თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების პროპორციულია.

გრიპის მკურნალობა

პაციენტებისთვის რომელთაც კრეატინინის კლირენსი < 60 მლ/წთ-სა დღეში უკმარისობის სხვადასხვა ხარისხით აქტიური მეტაბოლიტის ექსპოზიცია თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების პროპორციულია. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსი > 30-60 მლ/წთ-ზე, რეკომენდებულია ტამიფლუს დოზის შემცირება – 30 მგ დღეში ორჯერ 5 დღის განმავლობაში. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით 10-30 მლ/წთ. რეკომენდებულია ტამიფლუს შემცირება 30 მგ. მდე დღეში ერთხელ 5 დღის განმავლობაში. პაციენტებში, რომლებიც მიყოფებიან ჰემოდიალიზზე, ტამიფლუს 30 მგ საწყისი დოზით მიღება შესაძლებელია ჰემოდიალიზის დაწყებამდე თუ გრიპის სიმპტომების ვითრება 48 საათის განმავლობაში დიალიზის სეანსებს შორის. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად ტამიფლუ 30 მგ ინიშნება ჰემოდიალიზის ყოველი სეანსის შემდეგ.

პაციენტებში პერიტონეული დიალიზზე მკურნალობისთვის რეკომენდებულია ტამიფლუს 30 მგ დოზის მიცემა პერიტონეული დიალიზის დაწყებამდე და შემდეგ 30 მგ ყველა 5 დღეში. (იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკასპეციალურ პოპულაციებში და 2.4

უსაფრთხოების ზომები და განსაკუთრებული მითითებები). პაციენტებში თირკმლის ტერმინალური დაავადების დროს (კრეატინინის კლირენსი <10 მლ/წთ), რომელთაც არ უტარდება თდიალიზი, ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის. ამდენად, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის ტამიფლუს დოზირების რეკომენდაციები მოწოდებული არ არის.

გრიპის პროფილაქტიკა

პაციენტებისთვის რომელთაც კრეატინინის კლირენსი <60 მლ/წთ-საღმატება დოზის კორექციას აჭირო არ არის. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით >30-60 მლ/წთ-ზე, რეკომენდებულია ტამიფლუს დოზის შემცირება – 30 მგ დღეში ერთხელ. განმავლობაში. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით 10-30 მლ/წთ. რეკომენდებულია ტამიფლუს შემცირება 30 მგ-მდე დღეგამოშვებით. პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ჰემოდიალიზზე, ტამიფლუს 30 მგ საწყის დოზით მიღება შესაძლებელია ჰემოდიალიზის დაწყებამდე.

პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად ტამიფლუს 30 მგ ინიშნება ჰემოდიალიზის ყოველი სესიის შემდეგ.

პაციენტების პერიტონეული დიალიზზე პროფილაქტიკისთვის რეკომენდებულია ტამიფლუს 30 მგ დოზის მიცემა პერიტონეული დიალიზის დაწყებამდე და შემდეგ 30 მგ ყველა შვიდ დღეში. (იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკასპეციალურ პოპულაციებში და 2.4 უსაფრთხოების ზომები და განსაკუთრებული მითითებები). პაციენტებში თირკმლის ტერმინალური დაავადების დროს (კრეატინინის კლირენსი <10 მლ/წთ), რომელთაც არ უტარდება თდიალიზი, ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის. ამდენად, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის ტამიფლუს დოზირების რეკომენდაციები მოწოდებული არ არის.

პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით

in vitro და ცხოველების კვლევებიდან გამომდინარე ოსელტამივირის ან მისი აქტიური მეტაბოლიტის ექსპოზიციის მნიშვნელოვანი მატება მოსალოდნელია არაა, რაც დადასტურებულია ღვიძლის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტების კლინიკური კვლევით (იხ. 2.2.1. განსაკუთრებული დოზირების ინსტრუქციები). პაციენტებში ღვიძლის მძიმე უკმარისობით უსაფრთხოება და ფარმაკოკინეტიკა შესაწავლილი არ არის.

ხანდაზმულები

აქტიური მეტაბოლიტის ექსპოზიცია 25-35%-ით უფრო მაღალია ხანდაზმულებში (65-78 წელი) ახალგაზრდებთან შედარებით, რომლებიც ტამიფლუს შესაბამის დოზებს ღებულობდნენ.

ნახევრადგამოყოფის პერიოდის ხანშიშესულებში ახალგაზრდებში მიღებული მედეგების მსგავსიყო.

სისტემური ექსპოზიციის ადამტანობის გათვალისწინებით დოზის კორექცია,

მკურნალობისასანპროფილაქტიკისას, ხანშიშესულებშისაჭიროარარის (იხ. 2.2.1 დოზირებაგანსაკუთრებულშემთხვევებში).

≥1 წლის ასაკის ბავშვები

ტამიფლუსფარმაკოკინეტიკაშესწავლილიიქნა 1-16
წლისასაკისბავშვებშიერთჯერადიდოზისფარმაკოკინეტიკურკვლევებში.
მრავჯერადიდოზირებისფარმაკოკინეტიკურიკვლევები 3-12
წლისასაკისბავშვებისმცირეჯგუფშიჩატარდაკლინიკურიკვლევებისფარგლებში.აქტი
ურიმეტაბოლიტისკლირენსი, სხეულის მასის კორექციის შემდეგ,
უფროსწრაფიიყობავშვებშიმოზრდილებთანშედარებით, რაცმიცემულ კგ/წონაზე
სისტემურიექსპოზიციისნაკლებხანგრძლივობაშიაისახება2
მგ/კგდოზისგამოყენებისას და 30 და 45 მგ ერთეული დოზების მიცემა ბავშვებისთვის
2.2. თავში მოცემული რეკომენდაციების კატეგორიების მიხედვით იწვევს
ოსელტამივირის კარბოქსილატის ექსპოზიციას რომელიც მოზრდილებში 75
მგკაფსულისერთჯერადიმილებისას (დაახლოებით 1 მგ/კგ)
ნაჩვენებექსპოზიციისმსგავსიყო. ოსელტამივირსფარმაკოკინეტიკა 12
წელსგადაცილებულბავშვებსადამოზრდილებშიმსგავსია.

<1 წლის ასაკის ბავშვები

ტამიფლუს ფრმაკოკინეტიკა, ფარმაკოდინამიკა და უსაფრთხოება შეფასებულია ორი
ღია ტიპის კვლევით რომელიც მოიცხავდა 1 წლამდე ასაკის ბავშვებს (n=124).
აქტიური მეტაბოლიტის კლირენში, სხეულის მასის კორექციის გათვალისწინებით,
ქვეითდება 1 წელზე ნაკლებ ასაკში. მეტაბოლიტის ექსპოზიცია ასევე ძალიან
ცვალებადია ძალიან ახალგაზრდა ჩვილებში. ფარმაკოკინეტიკის მონაცემები აჩვენებს
რომ 3 მგ/კგ დოზის მიცემა 0–12 თვის ასაკის ბავშვებში აღწევს პრო წამალის და
აქტიური მეტაბოლიტის ისეთ კონცენტრაციებს პლაზმაში რომელიც მსგავსია უფრო
დიდი ასაკის მქონე ბავშვების და მოზრდილების კლინიკური ეფექტურობის და
უსაფრთხოების. აღწერილი გვერდითი ეფექტები თავსებადია უფრო დიდი ასაკის
მქონე ბავშვებისთვის დადგენილ უსაფრთხოების პროფილთან.

3.2 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოებაზე,
განმეორებითიდოზისტოქსიურობისადაგენოტოქსიურობზე
ჩატარებულიკვლევებისსაფუძველზე,
პრეკლინიკურიმონაცემებიტადამიანისათვისგანსაკუთრებულისაფრთხე აღმოჩენილი
არ იქნა.

3.2.1 კარცინოგენობა

კანცეროგენულიპოტენციალისსამიკვლევით
(ორწლიანიკვლევებივირთაგვებსადათაგვებზეოსელტამივირსგამოყენებითდაექვსთვ
იანიტრანსგენული Tg:AC თავგებისკვლევააქტიურიმეტაბოლიტისგამოყენებით)
ოსელტამივირსკარცინოგენობაარიყოგამოვლენილი.

3.2.2 მუტაგენობა

აქ იქნა ნაჩვენები ოსელტამივირის და მისიაქტიურიმეტაბოლიტის გენოტოქსიურობატესტებისსტანდარტულნაკრებზე.

3.2.3 შვილოსნობის უნარი

ვირთაგვეზეჩატარებულნაყოფიერებისშემსწავლელკვლევაში, რომელშიცგამოყენებულმადოზამშეადგინა 1500 მგ/კგ/დღეში, გვერდითიეფექტებიარგამოვლენილაარცერთსქესში.

3.2.4 ტერატოგენობა

ტერატოგენობისშემსწავლილიკვლევებიჩატარდავირთაგვეზეზადაბოცვრებში, რომლებშიცგამოიყენეს 1500 მგ/კგ/დღეშიდა 500 მგ/კგ/დღეშიდოზებიშესაბამისად. უარყოფითიზეგვლენაემბრიონის/ნაყოფისგანვითარებაზეარაღნიშნულა.

ვირთაგვეზეჩატარებულპრე-
/პოსტნატალურკვლევებშიმშობიარობისგახანგრძლივებაღნიშნა 1500 მგ/კგ/დღეშიდოზებისგამოყენებისას, ამავედროულადგასათვალისწინებელია, რომადამიანებშიგამოყენებულდოზასადვირთაგვეზეშიმაქსიმალურეფექტისარმქონედ ოზას (500 მგ/კგ/დღეში) შორისუსაფრთხოებისმარაგისელებსატივირსათვის 480-ჯერდააქტიურიმეტაბოლიტისათვის 44-ჯერგანსხვავდებაშესაბამისად. პრეპარატისექსპოზიციამნაყოფზეშეადგინადედებშიდაფიქსირებულიმაჩვენებლისდაახლოებით 15-20%.

3.2.5 სხვა

მემპურვირთებში, ოსელტამივირდააქტიურიმეტაბოლიტიგამოიყოფარძით. უცნობიახვდებათუარაოსელტამივირანმისიაქტიურიმეტაბოლიტიადამიანისრძეში. ცხოველებზეჩატარებულიექსპერიმენტებისსაფუძველზემეგვიძლიავივარაუდოთ, რომდედისრძეშიოსელტამივირდააქტიურიმეტაბოლიტისმოსალოდნელიკონცენტრაციაა 0.01 მგ/დღეშიდა 0.3 მგ/დღეში.

ზღვისგოჭებშიჩატარებული “მაქსიმიზაციის” ტესტიონაჩვენებიყო, რომოსელტამივირმაშესაძლოაკანისრეაქციებისპროვოცირებამოახდინოს. არაფორმირებულიაქტიურიმეტაბოლიტისგამოყენებისასცხოველებისდაახლოებით 50% განუვითარდაერთემა. თვალისგალიზიანებისშექცევაღნიშნები გამოვლინდაბოცვრებში.

მართალიამოზრდილივირთაგვეზეშიოსელტამივირსერთჯერადიმაღალიდოზისგამოყენებასრაიმეეფექტიარმოჰყოლია, 7
დღისვირთაგვეზეშიაღნიშნატოქსიურობამოვლენები, მათშორისსიკვდილიც. აღნიშნულიეფექტებიაღნიშნა 657 მგ/კგდაუფრომაღალიდოზისგამოყენებისას. 500 მგ/კგდოზისგამოყენებასარახლდაგვერდითიეფექტებისგანვითარება, მათშორისხანგრძლივიმკურნალობისშემდეგაც (500 მგ/კგდოზის 7-21 დღისმანძილზემშობიარობისშემდეგ)

4. ფარმაცევტული თვისებები

4.1 შენახვა

ფხვნილი ორალური სუსპენზიისთვის:

ფხვნილი: არ შეინახოთ 25°C-ზე მაღალ ტემპერატურაზე.

განზავების შემდეგ, სუსპენზია შეიძლება შეინახოთ ოთახიუს ტემპერატურაზე (25°C -ზე დაბლა) 10 დღის განმავლობაში ან მაცივარში (2°C - 8°C) 17 დღის განმავლობაში.

4.2 გამოყენებასთან, მოპრეობასთან და გადაგდებასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები

გამოყენებელი ან ვადაგასული პრეპარატის გადაგდება

მინიმალურად უნდა მოხდეს პრეპარატი თვარემოსდაბინძურება. პრეპარატი არ უნდა გავატანოთ წყალს და საყოფაცხოვრებონაგავს. თუმცა ძლებელია, გამოყენებული უნდა იქნას ე.წ. “შემგროვებლის ისტემები”.

სტაბილობა

არ შეიძლება მედიკამენტის გამოყენება შეფუთვაზე მითითებული შენახვის ვადის გასვლი ს შემდეგ.

მოპრეობა და გადაგდება

სუსპენზიის მომზადება ტამიფლუს ფხვნილისგა (6მგ/მლ)

პაციენტებში გამოყენებამდე რეკომენდებულია ტამიფლუს სუსპენზია მომზადდეს ფარმაცევტმა (იხ. 2.2 დოზირებადამიღების წესი)

1. მოხსენით თავსახური ფხვნილის გამოსათავისუფლებლად.
2. გაზომეთ 52 მლ სასმელი წყალი. გამოიყენეთ მენზურა (როდესაც თანახლავს) და შეავსეთ მითითებულ დონემდე.
3. დაამატეთ 52 მლ წყალი ფლაკონში, ხელახლა დაახურეთ თავსახური და კარგად შექარგეთ ფლაკონი 15 წამის განმავლობაში.
4. მოხსენით ბავშვებისგან დამცავი თავსახური და ჩადგით დაპტერი ფლაკონში.
5. მჭიდროდ დახურეთ ფლაკონი ბავშვისაგან დამცავი თავსახურით, ამით დარწმუნდებით, რომ დაპტერი იზუსტად ერეება ფლაკონს და შეამოწმებთ ბავშვებისგან დამცავი თავსახურის მდგომარეობა.

ინსტრუქცია დაპერორული დოზის გამანაწილებელი უნდამიეწოდოს პაციენტს. სასურველია მომზადებული სუსპენზიის შენახვის ვადამითითებული იყოს ფლაკონის ეტიკეტზე.

პერორალური სუსპენზიის მომზადება ტამიფლუს კაფსულებისგან (საბოლოო კონცენტრაცია 6 მგ/მლ)

კომერციულად გამზადებული ტამიფლუ პერორალური სუსპენზიისთვის (6 მგ/მლ) წარმოადგენს არჩევის პედიატრიული და მოზრდილი პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ კაფსულის გადაყლაპვის პრობლემა ან სადაც შედარებით მცირე დოზებია საჭირო. იმ შემთხვევაში თუ ტამიფლუს პერორალური სუსპენზია არ მოიპოვება, ფარმაცევტს შეუძლია მოამზადოს ტამიფლუს სუსპენზია (6 მგ/მლ) ტამიფლუს კაფსულებისგან.

პრეპარატისაგან სუსპენზიის მომზადება (6 მგ/მლ)

ამ პროცედურაში აღწერილია 6 მგ/მლ ხსნარის მომზადება რომელიც წარმოადგენს ერთი პაციენტისთვის საკმარის რაოდენობას 5 დღიანი მკურნალობის პერიოდში.

ფარმაცევტს შეუძლია სუსპენზიის (6 მგ/მლ) მომზადება ტამიფლუს 30 მგ, 45 მგ ან 75 მგ კაფსულებისგან და წყლისგან, რომელსაც შემნახველად დამატებული აქვს 0.05% w/v ნატრიუმის ბენზოატი.

თავდაპირველად გამოიანგარიშეთ თითოეული პაციენტისთვის საჭირო ნაერთის მოცულობა. საჭირო მოცულობა განისაზღვრება პაციენტის მასის მიხედვით ქვემოთ, ცხრილში, მოცემული რეკომენდაციების შესაბამისად.

პრეპარატისაგან მოსამზადებელი მიქსტურა (6 მგ/მლ) მოცულობა რომელიც საჭიროა 5 დღიანი მკურნალობის კურსისთვის, პაციენტის მასის მიხედვით

სხეული მასა (კგ)	გასამზადებელი მოცულობა (მლ)
< 6 კგ	25 მლ
6 –< 7 კგ	30 მლ
7– 10 კგ	50 მლ
10–15კგ	50მლ
> 15 –23 კგ	75 მლ
> 23– 40 კგ	100 მლ
> 40 კგ	125 მლ

შემდეგ, განსაზღვრეთ კაფსულების და გამხსნელის (0.05% w/v ნაწრიუმის ბენზონატის წყლის ხსნარი) საჭირო რაოდენობა რომელიც საჭიროა მთლიანი მოცულობის (გამოანგარიშებული ზემოთ მოყვანილი ცხრილიში: 25 მლ, 30 მლ, 50 მლ, 75 მლ, 100 მლ, ან 125 მლ) მიქსტურის (6 მგ/მლ) მომზადებისთვის ისე როგორც ქვემოთ მოცემული ცხრილიშია ნაჩვენები

კაფსულების და გამხსნელის რაოდენობა, რომელის საჭიროა მიქსტურის (6მგ/კგ) მთლიანი მოცულობის მოსამზადებლად

მოსამზადებელი მიქსტური რაოდენობა	ტამიფლუს კაფსულების რაოდენობა (ოსელტამივირი მგ)			გამხსნელის რაოდენობა
	75 მგ	45 მგ	30 მგ	
25 მლ	2 კაფსულა (150 მგ)	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	5 კაფსულა (150 მგ)	24.5 მლ
30 მლ	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	4 კაფსულა (180 მგ)	6 კაფსულა (180 მგ)	29.5 მლ
50 მლ	4 კაფსულა (300 მგ)	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	10 კაფსულა (300 მგ)	49.5 მლ
60 მლ	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	8 კაფსულა (360 მგ)	12 კაფსულა (360 მგ)	59 მლ
75 მლ	6 კაფსულა (450 მგ)	10 კაფსულა (450 მგ)	15 კაფსულა (450 მგ)	74 მლ
90 მლ	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	12 კაფსულა (540 მგ)	18 კაფსულა (540 მგ)	89 მლ
100 მლ	8 კაფსულა (600 მგ)	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	20 კაფსულა (600 მგ)	98.5 მლ
120 მლ	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	16 კაფსულა (720 მგ)	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	118.5 მლ
125 მლ	10 კაფსულა (750 მგ)	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	123.5 მლ

* არცერთი დოზის სრული მთელი კაფსულით არ მიიღება სამიზნ კონცენტრაცია, ამიტომ, გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა

მესამე, მიყვით ქვემოთ მოცემულ ინტრუქციას სუსპენზიის (6 მგ/მლ) მოსამზადებლად ტამიფლუს კაფსულებიდან:

დღგენიული რაოდენობის ტამიფლუს კაფსულების შიგთავსი მოათავსეთ ფლაკონში და დაამატეთ წინასწარგანსაზღვრული სოდიუმის ბენზოატის ხსნარი (იხ. ცხრილი ზემოთ).

დაახურეთ ბოთლს თავსახური და შეანჯღრიეთ 2 წუთის განმავლობაში.

დააკარით ბოთლს ეტიკეტი „გამოყენებამდე ფრთხილად შეარხიეთ“.

გააფრთხილეთ მშობელი ან მომვლელი თერაპიის კურსის დამთავრების შემდეგ გაანადგურონ მორჩენილი ხსნარი

ეტიკეტზე მიუთითეთ ვადიუს გასვლის თარიღი შენახვის პირობების მიხედვით (იხ. ქვემოთ).

პრეპარატისგან მომზადებული ტამიფლუს სუსპენზიის (6 მგ/მლ) შენახვის ვადები

ოთახის პირობებში შენახვა: ოთახის ტემპერატურაზე ვარგისია 3 კვირის (21 დღე) განმავლობაში „შეინახეთ 25 °C–ზე დაბალ ტემპერატურაზე“.

მაცივარში შენახვა: ვარგისია 6 კვირის განმავლობაში 2°C – 8°C ტემპერატურაზე.

დააკარით ეტიკეტი სადაც მითითებული იქნება პაციენტის სახელი, დოზირების ინსტრუქცია, ვარგისიანობის ვადა, წამლის სახელი და სხვა ნებისმიერი სახის ინფორმაცია რომელიც შესაბამისობაში მოდის ადგილობრივ ფარმაცევტულ რეგულაციებთან.

პრეპარატისგან მომზადებული სუსპენზიის დოზირება (6 მგ/მლ)

იხ. თავი 2.2 დოზირების და მიღების წესი დოზირების საჭირო ინსტრუქციებისთვის

მწარე გემოს დასაფარად საჭირო დოზა მომვლელმა სუსპენზია უნდა შეურიოს ექვვალენტური მოცულობის ტკბილ თხევად საკვებს როგორცაა შაქრიანი წყალი, შოკოლადის სიროფი, ალუბლის სიროფი და სხვა

მცირე ულუფების გასაზომად სუსპენსია გაანაწილეთ პერორალური დანაყოფებიანი სირინგით

4.3 შეფუთვა

კაფსულა 30 მგ	10
კაფსულა 45მგ	10
კაფსულა 75მგ	10
ფლაკონი ფხვნილით ორალური სუსპენზიისთვის	1

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის არა ხელმისაწვდომ ადგილას

Current at June 2012

გამზადებულია შვეიცარიაში F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel

ლიცენზია:

Gilead Sciences, Foster City
California, USA

სუსპენზიის მომზადების ინსტრუქციები

ისეთ სიტუაციებში როცა კომენციულად გამზადებული ტამიფლუს ოპერორალური სუსპენზია არაა ადვილად ხელმისაწვდომი, მოზრდილებს მოზარდებს და ბავშვებს ვისაც არ შეუძლიათ კაფსულის გადაყლაპვა შეუძლიათ მიიღონ ტამიფლუს საჭირო დოზა ტამიფლუს ნარევის მომზადების გზით. მწარე გემოს გადასაფარად გახსენით კაფსულა და შიგთავსიშეურიეთ მცირე რაოდენობის (მაქსიმუმ 1 ცაის კოვზი) ტკბილ საჭმელში როგორცაა ჩვეულებრივი, ან შაქრისგან თავისუფალი შოკოლადის სიროფი, თაფლი (მხოლოდ 2 წელზე მტი ასაკის ბავშვებში), ჩვეულებრივი ან ყავისფერი შაქარის სიროფში, დესერტის სიროფებში, ვაშლის წვენში, შედედებულ რძეში. მიქსტურას უნდა მოვურიოდ და მთლიანი დოზა მივცეთ პაციენტს. პაციენტმა მიქსტურა უნდა გადაყლაპოს მომზადების თანავე.

გთხოვთ მიყვეთ ინსტრუქციებს სწორი დოზირების დასაცავად:

1. განსაზღვრეთ მიქსტურის მოსამზადებელი კაფსულების რაოდენობა ამ პროცედურის მიხედვით:

სხეულის მასა*	5 დღე მკურნალობის კურსისთვის რეკომენდებული დოზისთვის საჭირო კაფსულების რაოდენობა	პრევენციისთვის რეკომენდებული დოზისთვის საჭირო კაფსულების რაოდენობა
≤15 კგ	30 მგ 1 კაფსულა დღეში 2-ჯერ	30 მგ 1 კაფსულა დღეში ერთხელ
15- 23კგ	45მგ 1 კაფსულა დღეში 2-ჯერ	45მგ 1 კაფსულა დღეში ერთხელ
23-40 კგ	30მგ 2 კაფსულა დღეში 2-ჯერ	30მგ 2 კაფსულა დღეში ერთხელ

* ბავშვებმა რომლებიც იწონიან 40 კგ-ზე მეტს, შესაძლებელია მიიღონ ტამიფლუს დიდებისთვის განკუთვნილი დოზა, 75 მგ დღეში ორჯერ მკურნალობისთვის ან დღეში ერთხელ პრევენციისთვის

2. ზემოთ მოყვანილი ცხრილის მიხედვით შეამოწმეთ დოზის სისწორე. დაიჭირეთ კაფსულა მცირე ზომის ჯამიოს ზემოთ, ფრთხილად გამოქაჩეთ, გახსენით და ფხვნილი ჩაყარეთ ჯამში.
3. ჯამში დაამატეთ ხელმისაწვდომი, მცირე რაოდენობის (მაქსიმუმ 1 ჩაის კოვზი), დატკბილული პროდუქტი და კარგად მოურიეთ.

4. მოურიეთ მიქსტურას და ჯამის მთლიანი შიგთავსი მიეცით პაციენტს. პაციენტმა მიქსტურა უნდა გადაყლაპოს მიღებისთანავე. თუ მიქსტურის მცირე რაოდენობა რჩება ჯამში, გამოავლეთ წყალით და დააღვინეთ პაციენტს.

გაიმეორეთ პროცედურა წამლის მიღების საჭიროებისას.

მიქსტურის მომზადების ინსტრუქციები

ისეთ სიტუაციებში როცა კომენციულად გამზადებული ტამიფლუს ოპერორალური სუსპენზია არაა ადვილად ხელმისაწვდომი, მოზრდილებს მოზარდებს და ბავშვებს ვისაც არ შეუძლიათ კაფსულის გადაყლაპვა შეუძლიათ მიიღონ ტამიფლუს საჭირო დოზა ტამიფლუს ნარევის მომზადების გზით. მწარე გემოს გადასაფარად გახსენით კაფსულა და შიგთავსი შეურიეთ მცირე რაოდენობის (მაქსიმუმ 1 ცაის კოვზი) ტკბილ საჭმელში როგორცაა ჩვეულებრივი, ან შაქრისგან თავისუფალი შოკოლადის სიროფი, თაფლი (მხოლოდ 2 წელზე მტი ასაკის ბავშვებში), ჩვეულებრივი ან ყავისფერი შაქარის სიროფში, დესერტის სიროფებში, ვაშლის წვენში, შედედებულ რძეში. მიქსტურას უნდა მოვურიოდ და მთლიანი დოზა მივცეთ პაციენტს. პაციენტმა მიქსტურა უნდა გადაყლაპოს მომზადებისთანავე.

პაციენტებისთვის რომლებსაც ჭირდებათ 30–60 მგ დოზა, გთხოვთ მიყვეთ ინსტრუქციებს სწორი დოზირების დაცვის მიზნით:

1. დაიჭირეთ 75 მგ. ტამიფლუს კაფსულა პატარა ჟამის ზემოთ, ფრთხილად გამოქაჩეთ, გახსენით და შიგთავსი მოათავსეთ ჯამში.
2. ფხვნილს დაამატეთ 5 მლ წყალი ნიშნულებიანი შპრიცით (ე.წ. დანაყოფებიანი შპრიცი) აღებული სითხის რაოდენობის განსასაზღვრად. მოურიეთ 2 წუთის განმავლობაში.
3. ჯამიდან შფრიცით აიღეთ საჭირო რაოდენობის სითხე. იხ. ცხრილი ქვემოთ პაციენტის წონის გათვალისწინებით მიქსტურის საჭირო რაოდენობის განსასაზღვრად. გაუხსნელი ფხვნილის შპრიცით აღება აუცილებელი არ არის რადგან ინერტულ მასალას წარმოადგენს. დააწექით დგუმს და მიქსტურის მთლიანი რაოდენობა მოათავსეთ მეორე ჯამში. გამოუყენებელი მიქსტურა გაანადგურეთ.

სხეულის მასა	რეკომენდებული დოზა	ტამიფლუს მიქსტურის რაოდენობა ერთი დოზისთვის
≤15 კგ	30 მგ	2 მლ
15- 23კგ	45 მგ	3 მლ

23-40 კგ	60 მგ	4 მლ
----------	-------	------

4. 5 დღიანი მკურნალობის კურსისთვის რეკომენდირებულია 30მგ, 45 მგ ან 60 მგ დოზების დღეში ორჯერადი გამოყენება, ხოლო პრევენციისთვის იგივე დოზები დღეში ერთელ..
5. მეორე ჯამში გადატანილ მიქსტურას დაამატეთ ხელთარსებული, მცირე რტაოდენობის (მაქსიმუმ ერთი ჩაის კოვზი), ტკბილი პროდუქტი (მწარე გემოს გადასაფარად) და კარგად აურიეთ.
6. მოურიეთ მიღებულ მიქსტურას და მეორე ჯამში არსებული მთელი მასა მიეცით პაციენტს. პაციენტმა მიქსტურა უნდა გადაყლაპოს მომზადებისთანავე. თუ ჟამში რჩევა მიქსტურა, გამოავლეთ მცირე რაოდენობის წყალი და დაალევიეთ პაციენტს.

პაციენტებს რომლებსაც ჭირდება 75 მგ დოზა, გთხოვთ მიყვეთ შემდეგ ინსტრუქციებს:

1. დაიკავეთ 75 მგ. ტამიფლუს კაფსულა პატარა ჟამის ზემოთ, ფრთხილად გამოქაჩეთ, გახსენით და შიგთავსი მოათავსეთ ჯამში.
2. დაამატეთ ხელთარსებული, მცირე რტაოდენობის (მაქსიმუმ ერთი ჩაის კოვზი), ტკბილი პროდუქტი (მწარე გემოს გადასაფარად) და კარგად აურიეთ.
3. მოურიეთ მიქსტურას და ჯამის მთლიანი შიგთავსი მიეცით პაციენტს. პაციენტმა მიქსტურა უნდა გადაყლაპოს მიღებისთანავე. თუ მიქსტურის მცირე რაოდენობა რჩება ჯამში, გამოავლეთ წყალით და დაალევიეთ პაციენტს.

გაიმეორეთ პროცედურა წამლის მიღების საჭიროებისას.