

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tamiflu 75 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur oseltamivira fosfātu, kas atbilst 75 mg oseltamivira (oseltamivir).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Cietajai kapsulai ir pelēks, necaurspīdīgs korpus ar apzīmējumu "ROCHE" un gaiši dzeltens, necaurspīdīgs vāciņš ar apzīmējumu "75 mg". Apzīmējumi ir zilā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Gripas ārstēšana

Pacientiem no viena gada vecuma un vecākiem, kam ir tipiskie gripas simptomi laikā, kad sabiedrībā cirkulē gripas vīruss. Efektivitāte pierādīta, sākot ārstēšanu divu dienu laikā no pirmo simptomu parādīšanās brīža. Šī indikācija noteikta ņemot vērā klīnisko pētījumu, kas veikti pētīt dabiskos gripas uzliesmojumus, kad dominē A gripas infekcija, rezultātus. (skatīt apakšpunktu 5.1).

Tamiflu indicēts zīdaiņu līdz 12 mēnešu vecumam ārstēšanai gripas pandēmijas laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gripas profilakse

- Gripas profilakse cilvēkiem no viena gada vecuma vai vecākiem pēc kontakta ar klīniski diagnosticētu gripas slimnieku laikā, kad sabiedrībā cirkulē gripas vīruss.
- Atbilstoša Tamiflu lietošana gripas profilaksei jānosaka katrā konkrētā gadījumā, ņemot vērā apstākļus un cilvēku grupu, kurai nepieciešama aizsardzība. Izņēmuma situācijā (piemēram, neatbilstība starp cirkulējošiem vīrusa celmiem un vakcīnas sastāvā esošiem celmiem un pandēmijas gadījumā) cilvēkiem no viena gada vecuma vai vecākiem var apsvērt sezonālu profilaksi.
- Tamiflu indicēts gripas profilaksei pēc kontakta ar gripas slimnieku zīdaiņiem līdz 12 mēnešu vecumam pandēmiska gripas uzliesmojuma laikā (skatīt apakšpunktu 5.2).

Tamiflu neaizstāj pretgripas vakcināciju.

Pretvīrusu līdzekļu lietošana gripas ārstēšanai un profilaksei jānosaka, ievērojot oficiālos ieteikumus. Pieņemot lēmumu par pretvīrusu terapiju un profilaksi, jāņem vērā informācija par cirkulējošo gripas vīrusu tipiem un slimības ietekmi dažādos ģeogrāfiskos apvidos un pacientu grupās.

Balstoties uz ierobežotu farmakokinētikas un drošuma datu apjomu, Tamiflu var lietot zīdaiņu līdz 12 mēnešu vecumam ārstēšanai gripas pandēmijas laikā. Ārstējošajam ārstam jāņem vērā cirkulējošā vīrusa tipa patogenitāte un pacienta vispārējais veselības stāvoklis, lai pārliecinātos, ka bērnam ir iespējams ieguvums.

4.2 Devas un lietošanas veids

Tamiflu kapsulas un Tamiflu suspensija ir bioloģiski ekvivalentas zāļu formas. 75 mg devu var uzņemt ar

- vienu 75 mg kapsulu vai
- vienu 30 mg kapsulu un vienu 45 mg kapsulu vai
- vienu 30 mg devu un vienu 45 mg suspensijas devu.

Pieaugušie, pusaudži vai bērni (> 40 kg), kas nevar norīt kapsulas, var lietot atbilstošu Tamiflu suspensijas devu.

Gripas ārstēšana

Ārstēšana jāsāk pēc iespējas ātrāk pirmo divu dienu laikā pēc gripas simptomu parādīšanās.

- Pusaudžiem (no 13 līdz 17 gadu vecumam) un pieaugušajiem: ieteicamā iekšķīgi lietojamā deva ir 75 mg oseltamivira divreiz dienā 5 dienas.
- Zīdaiņiem no viena gada vecuma un 2 – 12 gadus veciem bērniem: ir pieejamas Tamiflu 30 mg un 45 mg kapsulas un suspensija iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamo ārstniecisko Tamiflu devu zīdaiņiem no viena gada vecuma un 2 – 12 gadus veciem bērniem skatīt Tamiflu suspensijas un Tamiflu 30 un 45 mg kapsulu ZA.

Bērņus, kam ķermeņa masa ir > 40 kg un kas spēj norīt kapsulas, var ārstēt ar pieaugušo devu – 75 mg kapsulas divreiz dienā 5 dienas kā alternatīvu ieteiktai Tamiflu suspensijas vai Tamiflu 30 mg un 45 mg kapsulu devai.

- Zīdaiņiem līdz 12 mēnešu vecumam: Ieteicamā deva zīdaiņu līdz 12 mēnešu vecumam ārstēšanai ir no 2 mg/kg divreiz dienā līdz 3 mg/kg divreiz dienā gripas pandēmijas uzliesmojuma laikā. Tas balstās uz ierobežotiem farmakokinētiskajiem datiem, kas liecina, ka šīs devas vairumam pacientu nodrošina kopējo zāļu daudzumu plazmā, kas neatšķiras no daudzuma, kas bijis klīniski efektīvs vecākiem bērniem un pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 5.2). Šāda ķermeņa masai pielāgota devu shēma ieteicama zīdaiņu līdz 1 gada vecumam ārstēšanai:

Vecums	Ieteicamā deva 5 dienām
> 3 mēnešiem līdz 12 mēnešiem	3 mg/kg divreiz dienā
> 1 mēnesi līdz 3 mēnešiem	2,5 mg/kg divreiz dienā
0 līdz 1 mēnesim*	2 mg/kg divreiz dienā

* Nav pieejami dati par Tamiflu lietošanu zīdaiņiem, kas jaunāki par vienu mēnesi.

Tamiflu lietošana zīdaiņiem, kas jaunāki par vienu gadu, jābalsta uz ārsta vērtējumu pēc iespējamā ieguvuma no ārstēšanas un jebkāda iespējamā riska zīdaiņim apsvēršanas.

Gripas profilakse

Profilakse pēc kontakta ar gripas slimnieku

- Pusaudžiem (no 13 līdz 17 gadu vecumam) un pieaugušajiem: ieteicamā deva gripas profilaksei pēc cieša kontakta ar inficētu cilvēku ir 75 mg oseltamivira reizi dienā 10 dienas. Ārstēšana jāsāk pēc iespējas ātrāk divu dienu laikā pēc kontakta ar inficētu cilvēku.
- Zīdaiņiem no viena gada vecuma un 2 – 12 gadus veciem bērniem: pieejamas Tamiflu 30 mg un 45 mg kapsulas un suspensija iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamo profilaktisko Tamiflu devu pēc kontakta ar gripas slimnieku zīdaiņiem no viena gada vecuma un 2 – 12 gadus veciem bērniem skatīt Tamiflu suspensijas un Tamiflu 30 mg un 45 mg kapsulu ZA.

Bērniem, kuriem ķermeņa masa ir > 40 kg un kuri var norīt kapsulas, profilaksei var ordinēt kapsulas pa 75 mg reizi dienā 10 dienas kā alternatīvu ieteiktajai Tamiflu suspensijas vai Tamiflu 30 mg un 45 mg kapsulu devai.

➤ Zīdaiņiem līdz 12 mēnešu vecumam: ieteicamā profilaktiskā deva zīdaiņiem līdz 12 mēnešu vecumam pandēmiska gripas uzliesmojuma laikā ir puse no ārstēšanai paredzētās dienas devas. Tas balstās uz klīniskiem datiem par bērniem, kas vecāki par 1 gadu, un pieaugušiem, kas liecina, ka profilaktiska deva, kas atbilst pusei no ārstēšanai paredzētās dienas devas, ir klīniski efektīva gripas profilaksei. Šāda ķermeņa masai pielāgota profilaktisku devu shēma ieteicama zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam:

Vecums	Ieteicamā deva 10 dienas
> 3 mēnešiem līdz 12 mēnešiem	3 mg/kg reizi dienā
> 1 mēnesi līdz 3 mēnešiem	2,5 mg/kg reizi dienā
0 līdz 1 mēnesim*	2 mg/kg reizi dienā

* Nav pieejami dati par Tamiflu lietošanu zīdaiņiem, kas jaunāki par vienu mēnesi.

Tamiflu lietošana zīdaiņiem, kas jaunāki par vienu gadu, jābalsta uz ārsta vērtējumu pēc iespējamā profilaktiska ieguvuma un jebkāda iespējamā riska zīdaiņim apsvēršanas.

Profilakse gripas epidēmijas laikā

Ieteicamā deva gripas profilaksei slimības uzliesmojuma laikā ir 75 mg oseltamivira reizi dienā līdz 6 nedēļām ilgi.

Ekstemporālās zāles

Ja Tamiflu pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav pieejams

Ja rūpnieciski ražots Tamiflu pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav vienkārši pieejams, pieaugušie, pusaudži vai bērni, kas nespēj norīt kapsulas, var lietot atbilstošu Tamiflu devu, ko pagatavojis farmaceits vai mājās pagatavojuši vecāki vai aprūpētāji.

Ekstemporāla pagatavošana aptiekā

➤ Pieaugušie un par 1 gadu vecāki bērni, kas nevar norīt veselas kapsulas

Šī procedūra apraksta 15 mg/ml šķīduma pagatavošanu, kas ļauj apgādāt vienu pacientu ar zāļu daudzumu, kas pietiekams 5 dienu ārstēšanas vai 10 dienu profilakses kursam.

Farmaceits no Tamiflu 30 mg, 45 mg vai 75 mg kapsulām var pagatavot suspensiju (15 mg/ml), izmantojot ūdeni, kas satur 0,1% masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots par konservantu.

Pirmkārt, aprēķiniet nepieciešamo un katram pacientam izsniedzamo suspensijas kopējo tilpumu, kas vajadzīgs 5 dienu ārstēšanas kursam vai 10 dienu profilakses kursam. Nepieciešamais kopējais tilpums atkarīgs no pacienta ķermeņa masas, kā redzams tabulā tālāk:

Ekstemporālās suspensijas (15 mg/ml) tilpums atkarībā no pacienta ķermeņa masas

Ķermeņa masa (kg)	Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no pacienta ķermeņa masas (ml)
10 - 15 kg	30 ml
> 15 - 23 kg	40 ml
> 23 - 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Otrkārt, noskaidrojiet ekstemporālās suspensijas (15 mg/ml) kopējā tilpuma (noskaidrots augstāk norādītā tabulā: 30 ml, 40 ml, 50 ml vai 60 ml) iegūšanai nepieciešamo kapsulu skaitu un suspensijas pamata (ūdens, kas satur 0,1% masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots par konservantu) daudzumu, kā norādīts tabulā zemāk:

Ekstemporālās suspensijas (15 mg/ml) kopējā tilpuma iegūšanai nepieciešamais kapsulu skaits un pamata daudzums

Pagatavojamais ekstemporālās suspensijas kopējais tilpums	Nepieciešamais Tamiflu kapsulu skaits (mg oseltamivira)			Nepieciešamais suspensijas pamata tilpums
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 kapsulas (450 mg)	10 kapsulas (450 mg)	15 kapsulas (450 mg)	29 ml
40 ml	8 kapsulas (600 mg)	Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu *	20 kapsulas (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 kapsulas (750 mg)	Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu *	25 kapsulas (750 mg)	48 ml
60 ml	12 kapsulas (900 mg)	20 kapsulas (900 mg)	30 kapsulas (900 mg)	57 ml

* Nepieciešamās koncentrācijas suspensijas iegūšanai nevar izmantot veselu skaitu kapsulu, tādēļ lūdzam lietot vai nu 30 mg, vai 75 mg kapsulas.

Treškārt, pagatavojiet suspensiju (15 mg/ml) no Tamiflu kapsulām, ievērojot tālāk aprakstīto procedūru:

1. Uzmanīgi atdaliet kapsulas korpusu no vāciņa un pārnesiet nepieciešamā skaita Tamiflu kapsulu saturu tīrā piestā.
2. Saberziet granulas smalkā pulverī.
3. Pievienojiet vienu trešdaļu (1/3) nepieciešamā suspensijas pamata (ūdens, kas satur 0,1% masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots par konservantu) daudzuma un berziet ar pulveri, līdz iegūta viendabīga suspensija.
4. Pārnesiet iegūto suspensiju dzintarkrāsas stikla vai dzintarkrāsas polietilēntereftalāta (PET) pudelē. Lai novērstu suspensijas zudumu, varat izmantot piltuvi.
5. Piestā iepildiet aptuveni vienu trešdaļu (1/3) suspensijas pamata, ar beršanas kustību palīdzību noskalojiet piestalu un piestu un pārnesiet suspensijas pamatu pudelē.
6. Atkārtojiet skalošanu (5. punkts) ar atlikušo suspensijas pamatu.
7. Noslēdziet pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu.
8. Saskalojiet suspensiju, lai aktīvā viela pilnīgi izšķīstu un iegūtajā suspensijā būtu sadalīta viendabīgi.
(Piezīme: var būt redzamas neizšķīdušas nogulsnes, bet tās veido Tamiflu kapsulu neaktīvās sastāvdaļas, kas ir nešķīstošas. Aktīvā viela oseltamivira fosfāts labi šķīst norādītajā suspensijas pamatā un veido viendabīgu šķīdumu.)
9. Uz pudeles uzlīmējiet papildetiķeti "Pirms lietošanas viegli saskalot".
10. Informējiet vecāku vai aprūpes sniedzēju, ka pēc terapijas pabeigšanas neizlietotās zāles jāiznīcina. Ieteicams šo informāciju pielīmēt pie pudeles ar papildetiķeti vai atzīmēt to aptiekas etiķetē.
11. Uz etiķetes norādiet atbilstošu derīguma termiņu, ievērojot uzglabāšanas apstākļus (skatīt tālāk).

Ekstemporālās suspensijas uzglabāšana (15 mg/ml)

Istabas temperatūrā: uzglabājot istabas temperatūrā "uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C", stabila 3 nedēļas (21 dienu).

Ledusskapī: uzglabājot temperatūrā 2 °C - 8 °C, stabila 6 nedēļas.

Uz pudeles uzlīmējiet aptiekas etiķeti, norādot pacienta vārdu, norādījumus par lietošanu, derīguma termiņu, zāļu nosaukumu un citu informāciju atbilstoši vietējiem normatīvajiem aktiem. Norādījumus par dozēšanu skatīt tabulā tālāk.

No Tamiflu kapsulām ekstemporāli pagatavotas suspensijas dozēšana bērniem no viena gada vecuma

Kermeņa masa (kg)	Deva (mg)	Vienas devas tilpums 15 mg/ml	Terapeitiska deva (5 dienas)	Profilaktiska deva (10 dienas)
10 - 15 kg	30 mg	2 ml	pa 2 ml divas reizes dienā	pa 2 ml vienu reizi dienā
> 15 - 23 kg	45 mg	3 ml	pa 3 ml divas reizes dienā	pa 3 ml vienu reizi dienā
> 23 - 40 kg	60 mg	4 ml	pa 4 ml divas reizes dienā	pa 4 ml vienu reizi dienā
> 40 kg	75 mg	5 ml	pa 5 ml divas reizes dienā	pa 5 ml vienu reizi dienā

Piezīme: šī ekstemporālās pagatavošanas procedūra ļauj iegūt suspensiju ar koncentrāciju 15 mg/ml, kas atšķiras no pieejamā Tamiflu pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai.

Izsniedziet suspensiju, pievienojot graduētu perorālu šļirci maza suspensijas daudzuma paņemšanai. Ja iespējams, katram pacientam uz perorālās šļirces atzīmējiet vai izceliet iedaļu, kas atbilst šī pacienta devai (2 ml, 3 ml, 4 ml vai 5 ml).

Aprūpētājam vajadzīgo devu jāsamaisa ar tādu pašu daudzumu salda, šķidra ēdiena, piemēram, cukurūdeni, šokolādes sīrupu, ķiršu sīrupu, desertu mērcēm (piemēram, karamelu vai krēma), lai maskētu rūgto garšu.

➤ **Par 1 gadu jaunāki zīdaiņi**

Šī procedūra apraksta 10 mg/ml šķīduma pagatavošanu, kas ļauj apgādāt vienu pacientu ar zāļu daudzumu, kas pietiekams 5 dienu ārstēšanas vai 10 dienu profilakses kursam.

Farmaceits no Tamiflu 30 mg, 45 mg vai 75 mg kapsulām var pagatavot suspensiju (10 mg/ml), izmantojot ūdeni, kas satur 0,1% masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots par konservantu.

Pirmkārt, aprēķiniet nepieciešamo un katram pacientam izsniedzamo suspensijas kopējo tilpumu. Nepieciešamais kopējais tilpums tiek noteikts atbilstoši pacienta svaram kā rekomendēts tālāk esošajā tabulā:

Ekstemporālās suspensijas (10 mg/ml) kopējā tilpuma pagatavošana atbilstoši pacienta svaram

Kermeņa svars (kg)	Ekstemporālās suspensijas kopējais tilpums atbilstoši pacienta svaram (ml)
līdz 7 kg	30 ml
7 -12 kg	45 ml

Otrkārt, nosaka ekstemporālās suspensijas (10mg/ml) pagatavošanai nepieciešamo kapsulu un suspensijas pamata (ūdens, kas satur 0,1 % masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots par konservantu) daudzumu, kā norādīts zemāk esošajā tabulā:

Ekstemporālās suspensijas (10 mg/ml) kopējā tilpuma iegūšanai nepieciešamais kapsulu skaits un pamata daudzums

Pagatavojamais ekstemporālās suspensijas kopējais tilpums	Nepieciešamais Tamiflu kapsulu skaits (mg oseltamivira)			Nepieciešamais suspensijas pamata tilpums
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 kapsulas (300 mg)	Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu*	10 kapsulas (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 kapsulas (450 mg)	10 kapsulas (450 mg)	15 kapsulas (450 mg)	44 ml

* Nepieciešamās koncentrācijas suspensijas iegūšanai nevar izmantot veselu skaitu kapsulu, tādēļ lūdzam lietot vai nu 30 mg, vai 75 mg kapsulas.

Treškārt, pagatavojiet suspensiju (10 mg/ml) no Tamiflu kapsulām, ievērojot tālāk aprakstīto procedūru:

1. Uzmanīgi atdaliet kapsulas korpusu no vāciņa un pārnesiet nepieciešamā skaita Tamiflu kapsulu saturu tīrā piestā.
2. Saberziet granulas smalkā pulverī.
3. Pievienojiet vienu trešdaļu (1/3) nepieciešamā suspensijas pamata daudzuma un berziet ar pulveri, līdz iegūta viendabīga suspensija.
4. Pārnesiet iegūto suspensiju dzintarkrāsas stikla vai dzintarkrāsas polietilēntereftalāta (PET) pudelē. Lai novērstu suspensijas zudumu, varat izmantot piltuvi.
5. Piestā iepildiet aptuveni vienu trešdaļu (1/3) suspensijas pamata, ar beršanas kustību palīdzību noskalojiet piestalu un piestu un pārnesiet suspensijas pamatu pudelē.
6. Atkārtojiet skalošanu (5. punkts) ar atlikušo suspensijas pamatu.
7. Noslēdziet pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu.
8. Saskalojiet suspensiju, lai aktīvā viela pilnīgi izšķīstu un iegūtajā suspensijā būtu sadalīta viendabīgi.
(Piezīme: var būt redzamas neizšķīdušas nogulsnes, bet tās veido Tamiflu kapsulu neaktīvās sastāvdaļas, kas ir nešķīstošas. Aktīvā viela oseltamivira fosfāts labi šķīst norādītajā suspensijas pamatā un veido viendabīgu šķīdumu.)
9. Uz pudeles uzlīmējiet papildetiķeti "Pirms lietošanas viegli saskalot".
10. Informējiet vecāku vai aprūpes sniedzēju, ka pēc terapijas pabeigšanas neizlietotās zāles jāiznīcina. Ieteicams šo informāciju pielīmēt pie pudeles ar papildetiķeti vai atzīmēt to aptiekas etiķetē.
11. Uz etiķetes norādiet atbilstošu derīguma termiņu, ievērojot uzglabāšanas apstākļus (skatīt tālāk).

Ekstemporālās suspensijas uzglabāšana (10 mg/ml)

Istabas temperatūrā: uzglabājot istabas temperatūrā "uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C", stabils 3 nedēļas (21 dienu).

Ledusskapī: uzglabājot temperatūrā 2 °C - 8 °C, stabils 6 nedēļas.

Uz pudeles uzlīmējiet aptiekas etiķeti, norādot pacienta vārdu, norādījumus par lietošanu, derīguma termiņu, zāļu nosaukumu un citu informāciju atbilstoši vietējiem normatīvajiem aktiem. Norādījumus par dozēšanu skatīt tabulā tālāk.

No Tamiflu kapsulām ekstemporāli pagatavotas suspensijas (10 mg/ml) dozēšana zīdaiņiem līdz viena mēneša vecumam

Ķermeņa masa (noapaļo līdz tuvākam lielumam 0,5 kg robežās)	Terapeitiska deva (5 dienas)	Profilaktiska deva (10 dienas)
3 kg	0,60 ml divas reizes dienā	0,60 ml vienu reizi dienā
3,5 kg	0,70 ml divas reizes dienā	0,70 ml vienu reizi dienā
4 kg	0,80 ml divas reizes dienā	0,80 ml vienu reizi dienā
4,5 kg	0,90 ml divas reizes dienā	0,90 ml vienu reizi dienā

No Tamiflu kapsulām ekstemporāli pagatavotas suspensijas (10 mg/ml) dozēšana zīdaiņiem no viena mēneša līdz 12 mēnešu vecumam

Ķermeņa masa (noapaļo līdz tuvākam lielumam 0,5 kg robežās)	Terapeitiska deva (5 dienas)	Profilaktiska deva (10 dienas)
4 kg	1,00 ml divas reizes dienā	1,00 ml vienu reizi dienā
4,5 kg	1,10 ml divas reizes dienā	1,10 ml vienu reizi dienā
5 kg	1,30 ml divas reizes dienā	1,30 ml vienu reizi dienā
5,5 kg	1,40 ml divas reizes dienā	1,40 ml vienu reizi dienā
6 kg	1,50 ml divas reizes dienā	1,50 ml vienu reizi dienā
7 kg	2,10 ml divas reizes dienā	2,10 ml vienu reizi dienā
8 kg	2,40 ml divas reizes dienā	2,40 ml vienu reizi dienā

Ķermeņa masa (noapaļo līdz tuvākam lielumam 0,5 kg robežās)	Terapeitiska deva (5 dienas)	Profilaktiska deva (10 dienas)
9 kg	2,70 ml divas reizes dienā	2,70 ml vienu reizi dienā
≥ 10 kg	3,00 ml divas reizes dienā	3,00 ml vienu reizi dienā

Piezīme: šī ekstemporālās pagatavošanas procedūra ļauj iegūt suspensiju ar koncentrāciju 10 mg/ml, kas atšķiras no pieejamā Tamiflu pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Izniedziet suspensiju, pievienojot graduētu perorālu šļirci maza suspensijas daudzuma paņemšanai. Ja iespējams, katram pacientam uz perorālās šļirces atzīmējiet vai izceliet iedaļu, kas atbilst šī pacienta devai.

Aprūpētājam vajadzīgo devu jāsamaisa ar tādu pašu daudzumu salda, šķidra ēdiena, piemēram, cukurūdeni, šokolādes sīrupi, ķiršu sīrupi, deserta mērcēm (piemēram, karameļu vai krēma), lai maskētu rūgto garšu.

Pagatavošana mājās

Ja rūpnieciski ražota Tamiflu suspensija iekšķīgai lietošanai nav vienkārši pieejama, pieaugušie, pusaudži vai bērni, kas nespēj norīt kapsulas, var lietot atbilstošu Tamiflu devu (skatīt 3. apakšpunktu lietošanas instrukcijā), atverot kapsulas un to saturu pievienojot piemērotam, nelielam daudzumam (maksimāli 1 tējkarotei) salda uzturprodukta, piemēram, cukurūdens, šokolādes sīrupa, ķiršu sīrupa, deserta mērces (piemēram, karameļu vai krēma mērces), lai maskētu rūgto garšu. Maisījums jāsamaisa un viss daudzums jādod pacientam. Maisījums jānorij uzreiz pēc tā pagatavošanas.

Īpašas cilvēku grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama ne gripas ārstēšanai, ne profilaksei. Nav veikti pētījumi bērniem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Gripas ārstēšana. Pieaugušajiem ar izteiktiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot devu. Ieteicamās devas norādītas tabulā.

Kreatinīna klīrenss	Ieteicamā deva ārstēšanai
> 30 (ml/min)	75 mg divreiz dienā
> 10 – ≤ 30 (ml/min)	75 mg reizi dienā vai 30 mg suspensijas divreiz dienā, vai pa 30 mg kapsulai divas reizes dienā
≤ 10 (ml/min)	Lietot nav ieteicams
Pacienti, kam veic dialīzi	Lietot nav ieteicams

Gripas profilakse. Pieaugušajiem ar izteiktiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot devu kā norādīts tabulā.

Kreatinīna klīrenss	Ieteicamā deva profilaksei
> 30 (ml/min)	75 mg reizi dienā
> 10-≤ 30 (ml/min)	75 mg pārdienās vai 30 mg suspensijas reizi dienā vai 30 mg kapsula reizi dienā
≤ 10 (ml/min)	Lietot nav ieteicams
Pacienti, kam veic dialīzi	Lietot nav ieteicams

Gados vecāki cilvēki

Ja nav norādes par izteiktiem nieru darbības traucējumiem, deva nav jāpielāgo.

Bērni

Nav pieejami pietiekami klīniskie dati bērniem ar nieru darbības traucējumiem, lai varētu dot kādus ieteikumus par devām.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Osetamivirs darbojas tikai pret gripas vīrusu izraisītu slimību. Nav pierādījumu osetamivira efektivitātei pret citu vīrusu izraisītām slimībām.

Nav informācijas par osetamivira drošību un efektivitāti pacientiem ar pietiekami smagu vai nestabilu stāvokli, kura dēļ var būt nepieciešama stacionēšana.

Osetamivira drošība un efektivitāte gripas ārstēšanai vai profilaksei pacientiem ar pavājinātu imunitāti nav pierādīta.

Osetamivira efektivitāte, ārstējot pacientus ar hronisku sirds un/vai elpceļu slimību, nav pierādīta. Šai pacientu grupā nekonstatēja sarežģītumu sastopamības atšķirības starp ārstēšanas un placebo grupām (skatīt apakšpunktu 5.1).

Tamiflu neaizstāj pretgripas vakcināciju. Tamiflu lietošana nedrīkst ietekmēt cilvēku atlasi ikgadējai pretgripas vakcinācijai. Aizsardzība pret gripu turpinās tikai Tamiflu lietošanas laikā. Tamiflu gripas ārstēšanai un profilaksei drīkst izmantot tikai tad, kad droši epidemioloģiskie dati liecina par gripas vīrusa cirkulēšanu sabiedrībā.

Izteikti nieru darbības traucējumi

Pieaugušajiem ar smagu nieru mazspēju ieteicams pielāgot gan ārstēšanai, gan profilaksei lietoto devu. Nav pieejami pietiekami dati bērniem ar nieru darbības traucējumiem, lai varētu dot kādus ieteikumus par devām. (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Osetamivira farmakokinētiskās īpašības, piemēram, zema saistīšanās pakāpe ar olbaltumiem un no CYP450 un glikuronidāzes sistēmas neatkarīgs metabolisms (skatīt apakšpunktu 5.2) liecina, ka nav raksturīga klīniski nozīmīga mijiedarbība ar šo mehānismu starpniecību.

Lietojot vienlaikus ar probenecīdu pacientiem ar normālu nieru darbību, deva nav jāpielāgo. Lietojot vienlaikus ar probenecīdu, spēcīgu nieru kanāliņu sekrēcijas anjonu ceļa inhibitoru, aptuveni 2 reizes palielinās osetamivira aktīvā metabolīta ietekme.

Osetamiviram nepiemīt kinētiska mijiedarbība ar amoksicilīnu, kas izdalās tādā pašā veidā, un tas norāda, ka osetamivira mijiedarbība ar šo izvadīšanas ceļu ir vāja.

Ņemot vērā vairumu vielu drošības intervālu, aktīvā metabolīta izvadīšanas īpašības (glomerulārā filtrācija un anjonu tubulārā sekrēcija) un šo ceļu izvadīšanas spēju, klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība, konkurējoši ietekmējot sekrēciju nieru kanāliņos, nav raksturīga. Tomēr osetamivirs uzmanīgi jāordinē cilvēkiem, kas vienlaikus lieto līdzīgi izvadāmas zāles ar šauru terapeitiskās darbības platumu (piemēram, hlorpropamīdu, metotreksātu, fenilbutazonu).

Lietojot osetamiviru vienlaikus ar paracetamolu, acetilsalicilskābi, cimetidīnu vai antacīdiem (magnija un alumīnija hidroksīdiem un kalcija karbonātu), starp šiem līdzekļiem un osetamiviru vai tā galveno metabolītu farmakokinētiska mijiedarbība nav novērota.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Lai gan nav veikti kontrolēti klīniski pētījumi par osetamivira lietošanu grūtniecēm, pieejams neliels datu apjoms no pēcreģistrācijas un retrospektīviem novērošanas uzraudzības ziņojumiem. Šie dati, apvienojumā ar pētījumiem dzīvniekiem, neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu iedarbību uz

grūtniecību, embrija/augļa vai postnatālo attīstību (skatīt apakšpunktu 5.3). Grūtnieces drīkst saņemt Tamiflu, ņemot vērā pieejamo informāciju par lietošanas drošumu, cirkulējošā gripas vīrusa veida patogenitāti un grūtnieces vispārējo veselības stāvokli.

Žurku mātītēm oseltamivirs un tā aktīvais metabolīts izdalās pienā. Ir ļoti maz informācijas par bērniem, kurus zīdījušas mātes, kas lietojušas oseltamiviru, kā arī par oseltamivira izdalīšanos mātes pienā. Nelielais datu apjoms liecina, ka oseltamivirs un tā aktīvais metabolīts ir atklāti mātes pienā, tomēr līmenis bija zems, kas zīdāinim ievadītu subterapeitisku devu. Ņemot vērā šo informāciju, cirkulējošā gripas vīrusa veida patogenitāti un ar krūti barojošās sievietes vispārējo veselības stāvokli, var apsvērt oseltamivira lietošanu, ja ar krūti barojošajai mātei ir skaidri paredzams iespējamais ieguvums.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tamiflu neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārējo Tamiflu drošības profilu pamato klīnisko pētījumu laikā iegūtie dati par 2107 pieaugušajiem un 1032 bērniem, kuriem ārstēta gripa, kā arī 2914 pieaugušiem un 99 bērnu vecuma pacientiem, kuri Tamiflu ir saņēmuši gripas profilaksei. Pieaugušajiem terapijas pētījumu laikā visbiežāk aprakstītās preparāta lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības (NBP) bija vemšana un slikta dūša, bet profilakses pētījumu laikā – slikta dūša un galvassāpes. Vairums šo NBP ir aprakstīts kā vienreizējs gadījums pirmajā vai otrajā terapijas dienā, un tās spontāni izzuda 1 - 2 dienu laikā. Bērniem visbiežāk aprakstītā preparāta lietošanas izraisītā nevēlamā blakusparādība bija vemšana.

Turpmāk tabulā uzskaitīto NBP biežums ir iedalīts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). NBP attiecīgajai kategorijai tabulās ir pievienotas saskaņā ar klīnisko pētījumu laikā iegūto datu analīzes rezultātiem. Katrā sastopamības biežuma grupā NBP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Gripas ārstēšana un profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem:

Gripas terapijas un profilakses klīnisko pētījumu laikā vai pēcreģistrācijas uzraudzībā pieaugušajiem un pusaudžiem visbiežāk ($\geq 1\%$ oseltamivira grupā) novērotās ar Tamiflu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klases (OSK) <i>Biežums</i> Blakusparādību veidi	Pacientu, kuriem ir bijušas NBP, procentuālais daudzums			
	Terapija		Profilakse	
	Oseltamivirs pa 75 mg 2 x d (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivirs pa 75 mg 1 x d (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Infekcijas un infestācijas <i>Bieži:</i>				
Bronhīts	4 %	5 %	1 %	1 %
Akūts bronhīts	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Augšējo elpceļu infekcijas	0 %	0 %	8 %	8 %
Psihiskie traucējumi <i>Retāk:</i>				
Halucinācijas ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Nervu sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži:</i>				
Galvassāpes	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Bieži:</i>				

Orgānu sistēmu klases (OSK) <i>Biežums</i> Blakusparādību veidi	Pacientu, kuriem ir bijušas NBP, procentuālais daudzums			
	Terapija		Profilakse	
	Oseltamivirs pa 75 mg 2 x d (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivirs pa 75 mg 1 x d (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Bezmiegs <i>Retāk:</i> Krampji ^a	1 %	1 %	1 %	1 %
Ausu un labirinta bojājumi <i>Bieži:</i> Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības <i>Bieži:</i> Klepus Iesnas	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Ļoti bieži:</i> Slikta dūša ^{b,c} <i>Bieži:</i> Vemšana ^c Sāpes vēderā Caureja Dispepsija	11 %	7 %	8 %	4 %
Ādas un zemādas audu bojājumi <i>Retāk:</i> Dermatīts ^a Izsitumi ^a Nātrene ^a Ekzēma ^a	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %
Vispārēji traucējumi <i>Bieži:</i> Reibonis Nogurums Sāpes	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

^a Šie gadījumi atklāti pēcreģistrācijas uzraudzības periodā. Par tiem arī ziņots klīnisko pētījumu laikā un biežums norādīts iepriekš tabulā.

^b Pacienti, kuriem attīstījās tikai slikta dūša, izņemot pacientus, kam attīstījās gan slikta dūša, gan vemšana.

^c Atšķirība starp placebo un oseltamivira grupu bija statistiski nozīmīga.

Gripas ārstēšana un profilakse bērniem:

Turpmāk tabulā minētas biežākās NBP, par kurām ziņots klīniskos pētījumos, kuros piedalās bērni.

Pētījumos visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 1\%$ oseltamivira grupā terapijas pētījumos un $\geq 10\%$ oseltamivira grupā profilakses pētījumā) bērniem

Orgānu sistēmu klases (OSK) <i>Biežums</i> Blakusparādību veidi	Pacientu, kuriem ir bijušas NBP, procentuālais daudzums			
	Ārstēšana		Ārstēšana	Profilakse ^a
	Oseltamivirs pa 2 mg/kg 2 x d (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivirs 30 - 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivirs 30 - 75 mg ^b (n = 99)
Infekcijas un infestācijas <i>Bieži:</i>				
Pneimonija	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusīts	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronhīts	2 %	2 %	2 %	0 %
Vidusausis iekaisums	9 %	11 %	1 %	2 %
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi <i>Bieži:</i>				
Limfadenopātija	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības <i>Bieži:</i>				
Bronhiālā astma (arī paasinājums)	4 %	4 %	0 %	1 %
Deguna asiņošana	3 %	3 %	1 %	1 %
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi <i>Ļoti bieži:</i>				
Vemšana	15 %	9 %	20 %	10 %
Caureja	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Bieži:</i>				
Slikta dūša	3 %	4 %	6 %	4 %
Sāpes vēderā	5 %	4 %	2 %	1 %
Acu bojājumi <i>Bieži:</i>				
Konjunktivīts	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Ausu un labirinta bojājumi <i>Bieži:</i>				
Ausu bojājums ^c	2 %	1 %	0 %	0 %
Bungādiņas bojājums	1 %	1 %	0 %	0 %
Ādas un zemādas audu bojājumi <i>Bieži:</i>				
Dermatīts	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Profilakses pētījumā nebija placebo grupas, t. i., šis bija nekontrolēts pētījums.

^b Viena deva = deva, kas atkarīga no pacienta ķermeņa masas (skatīt apakšpunktu 4.2).

^c Pacientiem bija auss sāpes.

Kopumā blakusparādību spektrs bērniem ar jau esošu bronhiālo astmu bija kvalitatīvi līdzīgs kā citādi veselīgiem bērniem.

Papildu informācija par atsevišķām nopietnām blakusparādībām:

Imūnās sistēmas traucējumi

Biežums nav zināms: paaugstinātas jutības reakcijas, arī anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas.

Psihiskie traucējumi un nervu sistēmas traucējumi

Biežums nav zināms: gripa var būt saistīta ar dažādiem neiroloģiskiem un uzvedības simptomiem, kas var ietvert, piemēram, halucinācijas, delīriju un patoloģisku uzvedību, kas dažos gadījumos var

beigties letāli. Šie gadījumi var rasties encefalīta vai encefalopātijas gadījumā, bet var rasties arī bez uzskatāmas smagas slimības.

Par pacientiem ar gripu, kas lietojuši Tamiflu, bijuši ziņojumi pēcreģistrācijas periodā par krampjiem un delīriju (arī simptomiem, kas ietekmē apziņas līmeni, apjukumu, patoloģisku uzvedību, murgiem, halucinācijām, uzbudinājumu, trauksmi, murgiem), kas tikai ļoti retos gadījumos saistīti ar nejašu savainošanu vai letālu iznākumu. Šie gadījumi tika novēroti galvenokārt bērniem un pusaudžiem un tiem bieži bija pēkšņs sākums un tie ātri izzuda. Tamiflu saistība ar šiem gadījumiem nav zināma. Šādi neiropsihiatriski gadījumi novēroti arī pacientiem ar gripu, kas nebija lietojuši Tamiflu..

Acu bojājumi

Biežums nav zināms: redzes traucējumi.

Sirds funkcijas traucējumi

Biežums nav zināms: sirds aritmijas.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Biežums nav zināms: kuņģa-zarnu trakta asiņošana un hemorāģisks kolīts.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Biežums nav zināms: aknu un žultsceļu sistēmas traucējumi, to vidū hepatīts un paaugstināts aknu enzīmu līmenis pacientiem ar gripai līdzīgu slimību. Šie gadījumi ietver letālu zibensveida hepatītu/aknu mazspēju.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Biežums nav zināms: smagas ādas reakcijas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze, *erythema multiforme* un angioneirotiska tūska.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām:

Par vienu gadu jaunāki zīdaiņi

Informācija par oseltamivira lietošanas drošumu, kad tas lietots gripas ārstēšanai par vienu gadu jaunākiem zīdaiņiem, no prospektīviem un retrospektīviem novērošanas pētījumiem (kopā aptverot vairāk nekā 2400 šīs vecuma grupas bērnu), epidemioloģisko datu bāzu izpēti un pēcreģistrācijas ziņojumiem liecina, ka lietošanas drošuma raksturojums par vienu gadu jaunākiem zīdaiņiem ir līdzīgs apstiprinātajam lietošanas drošuma raksturojumam vienu gadu veciem un vecākiem zīdaiņiem.

Gados veci pacienti

Nebija klīniski nozīmīgas drošuma atšķirības gados veciem pacientiem, kas saņēma oseltamiviru vai placebo, salīdzinot ar pieaugušu cilvēku grupu līdz 65 gadu vecumam.

Pacienti ar hronisku sirds un/vai elpceļu slimību

Blakusparādības pusaudžiem un pacientiem ar hronisku sirds un/vai elpceļu slimību bija kvalitatīvi līdzīgas kā veseliem jauniem pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Tomēr iespējamās akūtas pārdozēšanas izpausmes varētu būt slikta dūša ar vemšanu vai bez un reibonis. Pārdozēšanas gadījumā pacientam ārstēšana jāpārtrauc. Specifisks antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzeklis ATĶ kods: J05AH02

Oseltamivira fosfāts ir aktīvā metabolīta (oseltamivira karboksilāta) pamatsavienojums. Aktīvais metabolīts ir selektīvs gripas vīrusa neiraminidāzes enzīmu (uz vīriona virsmas esošu glikoproteīnu) inhibitors. Vīrusa neiraminidāzes enzīma aktivitāte ir svarīga gan lai vīruss iekļūtu neinficētās šūnās, gan arī izveidojušos vīrusa daļiņu atbrīvošanai no inficētas šūnas un turpmākai vīrusinfekcijas izplatībai organismā.

Oseltamivira karboksilāts *in vitro* nomāc A un B gripas vīrusu neiraminidāzes. Oseltamivira fosfāts *in vitro* inaktivē gripas vīrusa infekciju un reprodukciju. Lietojot perorāli, oseltamivirs nomāc A un B gripas vīrusu replikāciju un patogēniskumu *in vivo* gripas infekcijas dzīvnieku modeļos ar pretvīrusu iedarbību līdzīgu kā cilvēkam, lietojot 75 mg preparāta divreiz dienā.

Oseltamivira pretvīrusu aktivitāte pret A un B gripas vīrusu tika apstiprināta eksperimentālos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem.

Oseltamivira neiraminidāzes enzīma IK50 klīniski izolētam A gripas vīrusam bija 0,1-1,3 nM un B gripas vīrusam-2,6 nM. Publicētos pētījumos novērota augstāka IK50 B gripas vīrusam, vidēji līdz 8,5 nM.

Samazināta vīrusa neiraminidāzes jutība

Nav pierādījumu par zāļu rezistences rašanos, lietojot Tamiflu klīniskajos pētījumos, kas līdz šim veikti pēc saskares ar infekciju (7 dienas), pēc saskares ar infekciju mājas apstākļos (10 dienas) un sezonālai gripas profilaksei (42 dienas).

Gripas vīrusu ar samazinātu jutīgumu vai atklātu rezistenci pret oseltamiviru rašanās risks ir plaši pētīts Roche sponsorētajos klīniskajos pētījumos. Visi pacienti, par kuriem tika atklāts, ka viņi nēsā oseltamivira nejūtīgus vīrusus tikai īslaicīgi, no tiem atbrīvojās normāli un klīnisku pasliktināšanos nekonstatēja.

Pacientu populācija	Pacienti ar rezistentām mutācijām (%)	
	Fenotipizācija*	Geno- un fenotips*
Pieaugušie un pusaudži	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Bērni (1-12 gadi)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Pilnīga genotipēšana netika veikta visos pētījumos

Rezistences rašanās var būt augstāka jaunākā vecuma grupā un pacientiem ar imunosupresiju. Oseltamivira rezistentiem vīrusiem, kuri tika izolēti no ar oseltamiviru ārstētiem pacientiem un no oseltamivira rezistentiem gripas vīrusu štammiem laboratorijā, identificēja N1 un N2 neiraminidāžu mutācijas. Rezistentajām mutācijām ir raksturīga tendence būt specifiskām vīrusu apakštipiem (ieskaitot tās, kuras konstatēja H5N1 variantos).

Dabiski veidojušās gripas A/H1N1 vīrusa mutācijas ar *in vitro* samazinātu jutīgumu pret oseltamiviru konstatēja pacientiem, kuri, pamatojoties uz ziņoto informāciju, nebija pakļauti oseltamivira iedarbībai. Jutības samazināšanās pakāpe pret oseltamiviru un šādu vīrusu sastopamība ir mainīga atkarībā no sezonas un ģeogrāfiskā stāvokļa.

Gripas infekcijas ārstēšana

Oseltamivirs ir efektīvs tikai pret gripas vīrusa izraisītu slimību. Tādēļ statistiskā analīze veikta tikai ar gripas vīrusu inficētiem cilvēkiem. Apvienotā ārstēšanas pētījuma grupā, kurā bija gan ar gripas vīrusu inficēti, gan neinficēti (ITT) cilvēki, primārā efektivitāte mazinājās proporcionāli gripas vīrusu neinficēto pacientu skaitam. Kopējā ārstēšanas grupā gripas infekcija tika apstiprināta 67 % (46 %-74 %) atlasīto pacientu. Gripas vīrusu konstatēja 64 % gadus vecu cilvēku un 62 % cilvēku ar hronisku sirds un/vai elpceļu slimību. Visos 3. fāzes ārstēšanas pētījumos pacientus atlasīja tikai laikā, kad vietējā sabiedrībā cirkulēja gripas vīruss.

Pieaugušie un 13 gadus veci vai vecāki pusaudži: Pacienti tika uzskatīti par piemērotiem pētījumam, ja par viņiem tika ziņots 36 h laikā no simptomu rašanās, viņiem bija paaugstināta ķermeņa

temperatūra $\geq 37,8$ °C, vismaz viens no elpceļu simptomiem (klepus, deguna simptomi vai kakla iekaisums) un vismaz viens sistēmisks simptoms (mialģija, drebuļi/svīšana, nogurums, nespēks vai galvassāpes). Veicot visu gripas vīrusa pozitīvo ārstēšanas pētījumos iesaistīto pieaugušo un pusaudžu (N = 2413) apkopoto analīzi, konstatēja, ka 75 mg oseltamivira lietošana divreiz dienā 5 dienas mazina vidējo gripas ilgumu aptuveni par 1 dienu-no 5,2 dienām (95% ticamības intervāls (TI) 4,9-5,5) placebo grupā līdz 4,2 dienām (95 % TI 4,0-4,4 dienas; $p \leq 0,0001$).

Cilvēku daļa, kam attīstījās specifiski ar antibiotikām ārstējami dziļo elpceļu sarežģījumi (galvenokārt bronhīts), mazinājās no 12,7 % (135/1063) placebo grupā līdz 8,6 % (116/1350) ar oseltamiviru ārstēto pacientu grupā ($p = 0,0012$).

Gripas ārstēšana augsta riska grupas pacientiem: Vidējais gripas ilgums gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) un cilvēkiem ar hronisku sirds un/vai elpceļu slimību, lietojot 75 mg oseltamivira divreiz dienā 5 dienas, būtiski nemazinājās. Kopējais drudža ilgums ar oseltamiviru ārstētās grupās mazinājās par 1 dienu. Gripas vīrusa pozitīviem gados vecākiem cilvēkiem oseltamivirs ievērojami mazināja specifisko ar antibiotikām ārstējamo dziļo elpceļu sarežģījumu (galvenokārt bronhīta) sastopamību no 19 % (52/268) placebo grupā līdz 12 % (29/250) ar oseltamiviru ārstētu pacientu grupā ($p = 0,0156$).

Gripas vīrusa pozitīviem pacientiem ar hronisku sirds un/vai elpceļu slimību kombinētā ar antibiotikām ārstējamo dziļo elpceļu sarežģījumu (galvenokārt bronhīta) sastopamība bija 17 % (22/133) placebo grupā un 14 % (16/118) ar oseltamiviru ārstētu pacientu grupā ($p = 0,5976$).

Gripas ārstēšana bērniem: Pētījumā ar citādi veselīgiem (65 % gripas vīrusa pozitīvi) 1-12 gadus veciem (vidējais vecums 5,3 gadi) bērniem, kam bija paaugstināta ķermeņa temperatūra ($\geq 37,8$ °C) un klepus vai iesnas, 67 % gripas vīrusa pozitīvo pacientu bija inficēti ar A gripas vīrusu un 33 % – ar B gripas vīrusu. Ārstēšana ar oseltamiviru, to sākot 48 h laikā no simptomu parādīšanās, ievērojami paātrināja atveseļošanās (atveseļošanās definēta kā vienlaicīga normālas veselības un aktivitātes atjaunošanās un drudža, klepus un iesnu izzušana)-par 1,5 dienām (95 % TI 0,6 - 2,2 dienas; $p < 0,0001$), salīdzinot ar placebo. Oseltamivirs mazināja akūta vidusauss iekaisuma sastopamību no 26,5 % (53/200) placebo grupā līdz 16 % (29/183) ar oseltamiviru ārstētiem bērniem ($p = 0,013$).

Otrā pētījumā piedalījās 334 bērni vecumā no 6-12 gadiem ar bronhiālo astmu, no kuriem 53,6% bija gripas vīrusa pozitīvi. Ar oseltamiviru ārstēto pacientu grupā vidējais slimības ilgums būtiski nemazinājās. 6. dienā (pēdējā ārstēšanas dienā) FEV₁ bija palielinājies par 10,8 % ar oseltamiviru ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar 4,7 % placebo grupā ($p = 0,0148$).

B gripas vīrusa infekcijas ārstēšana: Kopumā 15 % no gripas vīrusa pozitīvās grupas bija inficēti ar B gripas vīrusu, atsevišķos pētījumos šī daļā bija no 1 % līdz 33 %. Vidējais slimības ilgums ar B gripas vīrusu inficētiem cilvēkiem būtiski neatšķīrās starp ārstēšanas grupām dažādos pētījumos. Analizēšanai apkopojā datus no visiem pētījumiem par 504 ar B gripas vīrusu inficētiem cilvēkiem. Oseltamivirs mazināja laiku līdz visu simptomu izzušanai par 0,7 dienām (95 % TI 0,1-1,6 dienas; $p = 0,022$) un paaugstinātas ķermeņa temperatūras ($\geq 37,8$ °C), klepus un iesnu ilgumu par vienu dienu (95 % TI 0,4- 1,7 dienas; $p < 0,001$), salīdzinot ar placebo.

Gripas profilakse

Oseltamivira efektivitāte dabiskā ceļā iegūtas gripas profilaksē pierādīta pētījumā ar slimnieku ģimenes locekļiem pēc kontakta ar infekciju un divos sezonālos profilakses pētījumos. Primārais efektivitātes raksturlielums visos šajos pētījumos bija laboratoriski apstiprinātas gripas sastopamība. Gripas epidēmijas virulence iepriekš nav paredzama un ir atšķirīga dažādos reģionos un katrā sezonā, tādēļ mainās arī pacientu skaits, kas jāārstē, lai novērstu vienu gripas gadījumu (NNT).

Profilakse pēc kontakta ar slimnieku: Pētījumu ar kontaktpersonām (12,6 % vakcinēti pret gripu), lietojot 75 mg oseltamivira reizi dienā, sāka 2 dienu laikā no simptomu parādīšanās slimajam cilvēkam un turpināja 7 dienas. Gripas diagnozi apstiprināja 163 no 377 slimības gadījumiem. Oseltamivirs nozīmīgi mazināja klīnisku gripas gadījumu sastopamību cilvēkiem, kas kontaktējuši ar slimnieku, kam apstiprināta gripas diagnoze, no 24/200 (12 %) gadījumiem placebo grupā līdz 2/205 (1 %) gadījumiem oseltamivira grupā (mazināšanās par 92 %, [95 % TI 6-16; $p \leq 0,0001$]).

Pacientu skaits, kas jāārstē (*number needed to treat - NNT*) kontaktpersonām ar slimniekiem, kam apstiprināta gripas diagnoze, bija 10 (95 % TI 9-12) un 16 (95 % TI 15-19) kopējā populācijā (ITT), neatkarīgi no infekcijas statusa slimajam cilvēkam.

Osetamivira efektivitāte dabiskā ceļā iegūtas gripas profilaksē ir pierādīta profilakses pētījumā pēc saskares ar infekciju mājas apstākļos, kurā bija iekļauti pieaugušie, pusaudži un 1 – 12 gadus veci bērni gan kā atsevišķi gadījumi, gan kā kontaktpersonas ar ģimenes locekļiem. Šī pētījuma primārais efektivitātes rezultāts bija laboratoriski apstiprinātas klīniskas gripas sastopamība mājas apstākļos. Osetamivira profilaktiska lietošana turpinājās 10 dienas. Kopējā populācijā laboratoriski apstiprinātas klīniskas gripas sastopamība mājas apstākļos samazinājās no 20% (27/136) grupā, kas nesaņēma profilaksi līdz 7% (10/135) grupā, kas saņēma profilaksi (62,7% samazināšanās [95% TI 26,0 - 81,2; p = 0,0042]). Mājas apstākļos gripas inficēto gadījumu indeksa rādītājos novēroja gripas sastopamības samazināšanos no 26% (23/89) grupā, kas nesaņēma profilaksi līdz 11% (9/84) grupā, kas saņēma profilaksi (58,5% samazināšanās [95% TI 15,6 - 79,6; p = 0,0114]).

Pēc apakšgrupu analīzes bērniem vecumā no 1 līdz 12 gadiem, laboratoriski apstiprinātas klīniskas gripas sastopamība starp bērniem būtiski samazinājās no 19% (21/111) grupā, kas nesaņēma profilaksi līdz 7% (7/104) grupā, kas saņēma profilaksi (64,4% samazināšanās [95% TI 15,8 - 85,0; p = 0,0188]). Starp bērniem, kas jau vairs neizdalīja vīrusu pētījuma sākumā, laboratoriski apstiprinātas klīniskas gripas sastopamība samazinājās no 21 % (15/70) grupā, kas nesaņēma profilaksi, līdz 4 % (2/47) grupā, kas saņēma profilaksi (80,1 % samazinājums [95 % TI 22,0 – 94,9; p = 0,0206]). Visas pediatrikās populācijas NNT bija 9 (95 % TI 7 - 24) un 8 (95 % TI 6, augšējais limits nav novērtēts) kopējā populācijā (ITT) un pediatrikie kontakti no inficēto gadījumu indeksa (ITTII) attiecīgi.

Profilakse gripas epidēmijas laikā: Veicot apkopotu divu citu pētījumu analīzi, kas veikti ar nevakcinātiem citādi veselīgiem pieaugušajiem, konstatēja, ka 75 mg osetamivira lietošana reizi dienā 6 nedēļas nozīmīgi mazina klīniskas gripas sastopamību – no 25/519 (4,8 %) gadījumiem placebo grupā līdz 6/520 (1,2%) gadījumiem osetamivira grupā (mazināšanās par 76 % [95 % TI 1,6 - 5,7; p = 0,0006]) gripas uzliesmojuma laikā. NNT šajā pētījumā bija 28 (95 % TI 24-50).

Pētījumā ar gados veciem aprūpes namu iemītniekiem (80 % dalībnieku saņēma pretgripas vakcīnu pētījuma sezonā) 75 mg osetamivira lietošana reizi dienā 6 nedēļas nozīmīgi mazināja klīniskas gripas sastopamību – no 12/272 (4,4 %) gadījumiem placebo grupā līdz 1/276 (0,4 %) gadījumam osetamivira grupā (mazināšanās par 92 % [95 % TI 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). NNT šajā pētījumā bija 25 (95% TI 23 - 62).

Nav veikti specifiski pētījumi, lai novērtētu sarežģītumu riska mazināšanos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc osetamivira fosfāta (pamatsavienojuma) perorālas lietošanas osetamivirs no kuņģa un zarnu trakta uzsūcas ātri un tiek plaši pārvērsts par aktīvu metabolītu (oseltamivira karboksilātu), galvenokārt aknu esterāžu ietekmē. Vismaz 75 % perorālās devas sasniedz sistēmisko asinsriti aktīvā metabolīta veidā. Pamatsavienojuma iedarbība ir mazāka nekā 5 %, relatīvi salīdzinot ar aktīvo metabolītu. Gan pamatsavienojuma, gan aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā ir proporcionāla devai un to neietekmē lietošana vienlaikus ar ēdienu.

Izplatība

Osetamivira karboksilāta vidējais sadales tilpums līdzsvara apstākļos cilvēkam ir aptuveni 23 litri, kas atbilst ekstracelulārā šķidrums daudzumam organismā. Tā kā neiraminidāzes aktivitāte ir ekstracelulāra, osetamivira karboksilāts izplatās uz visām vietām, kur ir nokļuvis gripas vīruss.

Ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistās nenozīmīgs osetamivira karboksilāta daudzums (aptuveni 3 %).

Metabolisms

Galvenokārt aknās novietoto esterāžu ietekmē osetamivirs tiek plaši pārvērsts par osetamivira karboksilātu. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka ne osetamivirs, ne tā aktīvais metabolīts nav galveno

citohroma P450 izoformu substrāts vai inhibitors. *In vivo* nav konstatēts neviens savienojuma 2. fāzes konjugāts.

Eliminācija

Pēc uzsūkšanās oseltamivirs galvenokārt (> 90 %) tiek izvadīts, pārvēršot to par oseltamivira karboksilātu, kas netiek tālāk metabolizēts un izdalās ar urīnu. Oseltamivira karboksilāta maksimālā koncentrācija plazmā vairumam cilvēku mazinās ar 6-10 h pusperiodu. Aktīvais metabolīts izdalās tikai nieru ekskrēcijas ceļā. Nieru klīrenss (18,8 l/h) pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu (7,5 l/h), kas norāda, ka papildus glomerulārai filtrācijai notiek arī sekrēcija kanāliņos. Mazāk nekā 20 % no radioloģiski iezīmētas perorāli lietotas devas izdalās ar izkārnījumiem.

Nieru darbības traucējumi

Lietojot 100 mg oseltamivira fosfāta divreiz dienā 5 dienas pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju, konstatēja, ka oseltamivira karboksilāta iedarbība ir apgriezti proporcionāla nieru darbības mazināšanās pakāpei. Devu skatīt apakšpunktā 4.2.

Aknu darbības traucējumi

In vitro pētījumos konstatēts, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav paredzama ne oseltamivira iedarbības ievērojama palielināšanās, ne aktīvā metabolīta iedarbības ievērojama mazināšanās (skatīt apakšpunktu 4.2).

Gados vecāki cilvēki

Lietojot salīdzināmas oseltamivira devas, gados vecākiem cilvēkiem (65-78 g.v.) aktīvā metabolīta iedarbība līdzsvara apstākļos bija par 25-35 % lielāka nekā par 65 gadiem jaunākiem pieaugušajiem. Gados vecākiem cilvēkiem konstatētais pusperiods bija līdzīgs kā jauniem pieaugušajiem. Ņemot vērā zāļu iedarbību un panesamību, ja nav datu par smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 4.2).

Bērni

Vienu gadu veci un vecāki bērni: oseltamivira farmakokinētika pētīta vienreizējas devas farmakokinētikas pētījumos ar 1 - 16 gadus veciem bērniem. Vairāku devu farmakokinētiku pētīja nelielam skaitam bērnu, kas bija iesaistīti klīniskās efektivitātes pētījumā. Maziem bērniem gan pamatsavienojums, gan aktīvais metabolīts no organisma izdalījās ātrāk nekā pieaugušajiem, tāpēc lietotās devas (mg/kg) iedarbība bija mazāka. Lietojot 2 mg/kg, oseltamivira karboksilāta iedarbība ir līdzīga kā pieaugušajiem, lietojot vienreizēju 75 mg devu (aptuveni 1 mg/kg). Oseltamivira farmakokinētika par 12 gadiem vecākiem bērniem ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Par 12 mēnešiem jaunāki zīdaiņi: pieejami ierobežoti farmakokinētikas un drošības dati par bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem. Izmantojot šos datus papildus datiem, kas iegūti pētījumos ar pieaugušiem un bērniem, kas vecāki par 1 gadu, tika veikta farmakokinētiska modelēšana. Rezultāti liecina, ka 3 mg/kg deva divreiz dienā 3 – 12 mēnešus veciem zīdaiņiem un 2,5 mg/kg divreiz dienā 1 – 3 mēnešus veciem zīdaiņiem nodrošina darbību, kas atbilst klīniski efektīvai darbībai pieaugušiem un bērniem, kas vecāki par 1 gadu (skatīt apakšpunktu 4.1 un 4.2). Pašlaik nav pieejami dati par Tamiflu lietošanu zīdaiņiem, kas jaunāki par 1 mēnesi.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti par īpašu risku cilvēkam neliecina. Tradicionālie grauzēju kancerogenitātes pētījumi parādīja saistību ar devas atkarīgu dažu audzēju sastopamības biežuma pieaugumu, kas raksturīgi grauzēju sugai. Ņemot vērā ekspozīcijas robežas, salīdzinājumā ar paredzamo ekspozīciju cilvēkiem, atradne neizmainīja Tamiflu ieguvuma-riska attiecību pie apstiprinātajām indikācijām.

Teratoloģijas pētījumus veica ar žurkām un trušiem, lietojot attiecīgi līdz 1500 mg/kg un 500 mg/kg preparāta dienā. Nenovēroja ietekmi uz augļa attīstību. Žurku auglības pētījumā, lietojot līdz 1500 mg/kg dienā, nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi nevienam dzimumam. Pētījumos ar žurkām pirms un pēc dzimšanas, lietojot 1500 mg/kg dienā, konstatēja pagarinātu dzemdību laiku: drošības

intervāls starp cilvēkam lietoto devu un lielāko devu žurkām bez iedarbības (500 mg/kg dienā) oseltamiviram ir 480 reizes lielāks un aktīvajam metabolītam ir 44 reizes lielāks. Iedarbība uz augli žurkām un trušiem bija aptuveni 15-20 % no iedarbības māītei.

Žurkām zīdīšanas laikā oseltamivirs un aktīvais metabolīts izdalās ar pienu. Ierobežots datu apjoms liecina, ka oseltamivirs un tā aktīvais metabolīts izdalās mātes pienā. Dzīvnieku datu ekstrapolācija liecina, ka šie savienojumi dzīvniekiem izdalās attiecīgi 0,01 mg dienā un 0,3 mg dienā.

Oseltamivira spēju izraisīt ādas sensitizāciju novēroja "maksimizēšanas" testā jūrascūciņām. Izmeklējot dzīvniekus, kas ārstēti ar aktīvo vielu nenoteiktā zāļu formā, aptuveni 50 % dzīvnieku konstatēja eritēmu. Trušiem novēroja pārejošu acu kairinājumu.

Lai gan ļoti lielas vienreizējas iekšķīgi lietotas oseltamivira fosfāta devas pieaugušas žurkas neietekmēja, 7 dienas veciem žurku mazuļiem šādas devas izraisīja toksisku ietekmi, arī nāves gadījumus. Šādu ietekmi novēroja, lietojot 657 mg/kg un lielākas devas. Lietojot 500 mg/kg, nelabvēlīgu ietekmi nenovēroja, arī ilgstošas ārstēšanas gadījumā (500 mg/kg dienā no 7. līdz 21. dienai pēc dzimšanas).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:

Preželatinizēta ciete (kukurūzas cietes atvasinājums)

Talks

Povidons

Kroskarmelozes nātrijs sāls

Nātrijs stearilfumarāts

Kapsulas apvalks:

Želatīns

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Iespiedtinte:

Šellaks

Titāna dioksīds (E171)

FD un C Blue 2 (indigokarmīns, E132)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

7 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Ekstemporālās suspensijas uzglabāšana:

Istabas temperatūrā: uzglabājot istabas temperatūrā "uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C", stabila 3 nedēļas (21 dienu).

Ledusskapī: uzglabājot temperatūrā 2 °C - 8 °C, stabila 6 nedēļas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kārbiņā ir 10 kapsulas trīsslāņu blisteriepakojumā (PVH/PE/PVDH, pārklāta ar alumīnija foliju).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/02/222/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 20. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 20. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejam Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>.

