**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Segosana 75 mg cietās kapsulas

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra cietā kapsula satur oseltamivīra fosfātu, kas atbilst 75 mg oseltamivīra (*oseltamivirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

“2” izmēra cietās želatīna kapsulas ar pelēkas krāsas necaurspīdīgu korpusu ar melnas krāsas joslu, uzdrukātu “M” un dzeltenas krāsas necaurspīdīgu vāciņu ar uzdrukātu “75 mg”. Aptuvenais izmērs ir 17,66 mm.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

*Gripas ārstēšana*

Oseltamivīrs indicēts pieaugušajiem un bērniem, tai skaitā iznēsātiem jaundzimušajiem, kuriem ir tipiskie gripas simptomi laikā, kad sabiedrībā cirkulē gripas vīruss. Efektivitāte pierādīta, sākot ārstēšanu divu dienu laikā no pirmo simptomu parādīšanās brīža.

*Gripas profilakse*

* Gripas profilakse cilvēkiem no 1 gada vecuma vai vecākiem pēc kontakta ar klīniski diagnosticētu gripas slimnieku laikā, kad sabiedrībā cirkulē gripas vīruss.
* Atbilstoša oseltamivīra lietošana gripas profilaksei jānosaka katrā konkrētā gadījumā, ņemot vērā apstākļus un cilvēku grupu, kurai nepieciešama aizsardzība. Izņēmuma gadījumos (piemēram, nesakritības gadījumā starp cirkulējošiem vīrusa celmiem un vakcīnas sastāvā esošiem celmiem un pandēmijas gadījumā) cilvēkiem no viena gada vecuma vai vecākiem var apsvērt sezonālu profilaksi.
* Oseltamivīrs indicēts gripas profilaksei pēc kontakta ar gripas slimnieku zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam pandēmiska gripas uzliesmojuma laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Oseltamivīrs neaizstāj pretgripas vakcināciju.

Pretvīrusu līdzekļu lietošana gripas ārstēšanai un profilaksei jānosaka, ievērojot oficiālos ieteikumus. Pieņemot lēmumu par oseltamivīra lietošanu terapijai un profilaksei, jāņem vērā informācija par cirkulējošo gripas vīrusu tipiem, pieejamā informācija par vīrusu jutību pret zālēm katrā sezonā un informācija par slimības ietekmi dažādos ģeogrāfiskos apvidos un pacientu grupās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

75 mg devu var uzņemt ar vienu 75 mg kapsulu.

Pediatriskiem un pieaugušiem pacientiem, kuriem ir grūti norīt kapsulas vai vajadzīga mazāka deva, ieteicamais medikaments ir rūpnieciski ražots oseltamivīra pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (6 mg/ml).

*Pieaugušie un pusaudži no 13 gadu vecuma*

*Ārstēšana*: ieteicamā perorālā deva pusaudžiem (13 – 17 gadus veciem) un pieaugušajiem ir pa 75 mg oseltamivīra divas reizes dienā 5 dienas.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa** | **Ieteicamā deva 5 dienas** | **Ieteicamā deva 10 dienas\***  Pacientiem ar novājinātu imunitāti |
| > 40 kg | 75 mg divas reizes dienā | 75 mg divas reizes dienā |

\*Ieteicamais ārstēšanas ilgums pieaugušiem un pusaudžiem ar novājinātu imunitāti ir **10 dienas**. Vairāk informācijas skatīt apakšpunktā Īpašas pacientu grupas, Pacienti ar novājinātu imunitāti.

Ārstēšana jāsāk pēc iespējas ātrāk pirmajās divās gripas simptomu parādīšanās dienās.

*Profilakse pēc kontakta ar gripas slimnieku:* ieteicamā deva gripas profilaksei pusaudžiem (13 – 17 gadus veciem) un pieaugušajiem pēc cieša kontakta ar inficētu cilvēku ir 75 mg oseltamivīra vienu reizi dienā 10 dienas.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa** | **Ieteicamā deva 10 dienas** | **Ieteicamā deva 10 dienas**  Pacientiem ar novājinātu imunitāti |
| > 40 kg | 75 mg vienu reizi dienā | 75 mg vienu reizi dienā |

Ārstēšana jāsāk pēc iespējas ātrāk divu dienu laikā pēc kontakta ar inficētu cilvēku.

*Profilakse gripas epidēmijas laikā sabiedrībā:*

Ieteicamā deva gripas profilaksei slimības uzliesmojuma laikā ir 75 mg oseltamivīra vienu reizi dienā līdz 6 nedēļām ilgi (vai līdz 12 nedēļām pacientiem ar novājinātu imunitāti, skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

*1 – 12 gadus veci bērni*

Pediatrijas pacientiem pieejamas Segosana 30 mg, 45 mg un 75 mg kapsulas. Ir pieejams arī oseltamivīra pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, bet ne ar šo nosaukumu.

*Ārstēšana:* zīdaiņiem un bērniem no 1 gada vecuma ieteicamas šādas ķermeņa masai pielāgotas dozēšanas shēmas:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa** | **Ieteicamā deva 5 dienas** | **Ieteicamā deva 10 dienas\***  Pacientiem ar novājinātu imunitāti |
| 10 kg līdz15 kg | 30 mg divas reizes dienā | 30 mg divas reizes dienā |
| > 15 kg līdz 23 kg | 45 mg divas reizes dienā | 45 mg divas reizes dienā |
| > 23 kg – 40 kg | 60 mg divas reizes dienā | 60 mg divas reizes dienā |
| > 40 kg | 75 mg divas reizes dienā | 75 mg divas reizes dienā |

\*Ieteicamais ārstēšanas ilgums bērniem (≥1 gadu veciem) ar novājinātu imunitāti ir 10 dienas. Vairāk informācijas skatīt apakšpunktā Īpašas pacientu grupas, Pacienti ar novājinātu imunitāti*.*

Ārstēšana jāsāk pēc iespējas ātrāk pirmajās divās gripas simptomu parādīšanās dienās.

*Profilakse pēc kontakta ar gripas slimnieku:* ieteicamā oseltamivīra deva gripas profilaksei pēc kontakta ar gripas slimnieku ir šāda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa** | **Ieteicamā deva 10 dienas** | **Ieteicamā deva 10 dienas**  Pacientiem ar novājinātu imunitāti |
| 10 kg līdz 15 kg | 30 mg vienu reizi dienā | 30 mg vienu reizi dienā |
| > 15 kg līdz 23 kg | 45 mg vienu reizi dienā | 45 mg vienu reizi dienā |
| > 23 kg līdz 40 kg | 60 mg vienu reizi dienā | 60 mg vienu reizi dienā |
| > 40 kg | 75 mg vienu reizi dienā | 75 mg vienu reizi dienā |

*Profilakse gripas epidēmijas laikā sabiedrībā:* profilakse gripas epidēmijas laikā nav pētīta ar bērniem līdz 12 gadu vecumam.

*Zīdaiņi vecumā no 0 līdz 12 mēnešiem*

*Ārstēšana:* ieteicamā deva 0–12 mēnešus vecu zīdaiņu ārstēšanai ir 3 mg/kg divas reizes dienā. Tas balstās uz farmakokinētikas un lietošanas drošuma datiem, kas liecina, ka šāda deva zīdaiņiem vecumā no 0 līdz 12 mēnešiem nodrošina tādu priekšzāļu un aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā, kas ļauj sagaidīt klīnisku efektivitāti un līdzīgu drošuma profilu, kāds novērots vecākiem bērniem un pieaugušajiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šāda devu shēma ieteicama 0–12 mēnešus vecu zīdaiņu ārstēšanai:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa\*** | **Ieteicamā deva 5 dienas** | **Ieteicamā deva 10 dienas\*\***  Pacientiem ar novājinātu imunitāti |
| 3 kg | 9 mg divas reizes dienā | 9 mg divas reizes dienā |
| 4 kg | 12 mg divas reizes dienā | 12 mg divas reizes dienā |
| 5 kg | 15 mg divas reizes dienā | 15 mg divas reizes dienā |
| 6 kg | 18 mg divas reizes dienā | 18 mg divas reizes dienā |
| 7 kg | 21 mg divas reizes dienā | 21 mg divas reizes dienā |
| 8 kg | 24 mg divas reizes dienā | 24 mg divas reizes dienā |
| 9 kg | 27 mg divas reizes dienā | 27 mg divas reizes dienā |
| 10 kg | 30 mg divas reizes dienā | 30 mg divas reizes dienā |

\*Šajā tabulā nav iekļautas visas šajā pacientu grupā iespējamās ķermeņa masas vērtības. Lai noteiktu devu, visiem pacientiem vecumā līdz 1 gadam, neatkarīgi no pacienta ķermeņa masas, jālieto 3 mg/kg.

\*\*Ieteicamais ārstēšanas ilgums zīdaiņiem (0-12 mēnešus veciem) ar novājinātu imunitāti ir 10 dienas. Vairāk informācijas skatīt apakšpunktā Īpašas pacientu grupas, Pacienti ar novājinātu imunitāti.

Šī ieteiktā deva neattiecas uz priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, proti, mazāk nekā 36 nedēļas pēc ieņemšanas brīža. Nav pieejams pietiekami daudz datu par šiem pacientiem, kam var būt nepieciešama citāda deva nenobriedušu fizioloģisko funkciju dēļ.

*Profilakse pēc kontakta ar gripas slimnieku:* ieteicamā profilaktiskā deva zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam pandēmiska gripas uzliesmojuma laikā ir puse no ārstēšanai paredzētās dienas devas. Tas balstās uz klīniskiem datiem par zīdaiņiem un bērniem no 1 gada vecuma, un pieaugušiem, kas liecina, ka profilaktiska deva, kas atbilst pusei no ārstēšanai paredzētas dienas devas, ir klīniski efektīva gripas profilaksei. Šāda vecumam pielāgota profilaktisku devu shēma ieteicama zīdaiņiem vecumā no 0 līdz 12 mēnešiem (informāciju par kopējās iedarbības simulāciju skatīt 5.2. apakšpunktā):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vecums** | **Ieteicamā deva 10 dienas** | **Ieteicamā deva 10 dienas**  Pacientiem ar novājinātu imunitāti |
| 0 – 12 mēneši | 3 mg/kg vienu reizi dienā | 3 mg/kg vienu reizi dienā |

Šī ieteiktā deva neattiecas uz priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, proti, pirms 36 nedēļu vecuma no ieņemšanas brīža. Nav pieejams pietiekami daudz datu par šiem pacientiem, kam var būt nepieciešama citāda deva nenobriedušu fizioloģisko funkciju dēļ.

*Profilakse gripas epidēmijas laikā sabiedrībā*: profilakse gripas epidēmijas laikā bērniem vecumā no 0 līdz 12 mēnešiem nav pētīta.

Īpašas pacientu 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 un 13–17 gadus veciem pusaudžiem ar mēreniem vai izteiktiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot devu. Ieteicamās devas norādītas tālāk tabulā.

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatinīna klīrenss** | **Ieteicamā deva ārstēšanai** |
| > 60 (ml/min) | 75 mg divas reizes dienā |
| > 30 līdz 60 (ml/min) | 30 mg divas reizes dienā |
| > 10 līdz 30 (ml/min) | 30 mg vienu reizi dienā |
| ≤ 10 (ml/min) | Lietot nav ieteicams (nav pieejami dati) |
| Pacienti, kuriem veic hemodialīzi | 30 mg pēc katra hemodialīzes seansa |
| Pacienti, kuriem veic peritoneālo dialīzi\* | 30 mg vienreizējas devas veidā |

\*Dati iegūti pētījumos ar pacientiem, kuriem veic nepārtrauktu ambulatoru peritoneālo dialīzi jeb NAPD. Paredzams, ka automātiskas peritoneālas dialīzes jeb APD režīmā oseltamivīra karboksilāta klīrenss būs lielāks. Terapijas režīmu no APD uz NAPD iespējams pārslēgt, ja nefrologs to uzskata par nepieciešamu.

*Gripas profilakse:* pieaugušajiem un 13–17 gadus veciem pusaudžiem ar mēreniem vai izteiktiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot devu kā norādīts tabulā.

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatinīna klīrenss** | **Ieteicamā deva profilaksei** |
| > 60 (ml/min) | 75 mg vienu reizi dienā |
| > 30 līdz 60 (ml/min) | 30 mg vienu reizi dienā |
| > 10 līdz 30 (ml/min) | 30 mg katru otro dienu |
| ≤ 10 (ml/min) | Lietot nav ieteicams (nav pieejami dati) |
| Pacienti, kuriem veic hemodialīzi | 30 mg pēc katra otrā hemodialīzes seansa |
| Pacienti, kuriem veic peritoneālo dialīzi\* | 30 mg vienu reizi nedēļā |

\*Dati iegūti pētījumos ar pacientiem, kuriem veic nepārtrauktu ambulatoru peritoneālo dialīzi jeb NAPD. Paredzams, ka automātiskas peritoneālas dialīzes jeb APD režīmā oseltamivīra karboksilāta klīrenss būs lielāks. Terapijas režīmu no APD uz NAPD iespējams pārslēgt, ja nefrologs to uzskata par nepieciešamu.

Nav pieejami pietiekami klīniskie dati par zīdaiņiem un bērniem (līdz 12 gadu vecumam) ar nieru darbības traucējumiem, lai varētu sniegt kādas devu rekomendācijas.

*Gados vecāki cilvēki*

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

*Pacienti ar novājinātu imunitāti*

*Ārstēšana*: gripas ārstēšanai pacientiem ar novājinātu imunitāti ieteicamais šo zāļu lietošanas ilgums ir 10 dienas (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Deva nav jāpielāgo. Ārstēšana jāuzsāk pēc iespējas ātrāk pirmajās divās gripas simptomu parādīšanās dienās.

*Sezonāla profilakse*: pacientiem ar novājinātu imunitāti ir vērtēta ilgstošāka, līdz 12 nedēļas ilga sezonāla profilakse (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienti, kuri nespēj norīt kapsulas, var saņemt atbilstošas oseltamivīta pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai devas, bet tās nav pieejamas ar šo nosaukumu.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Oseltamivīrs darbojas tikai pret gripas vīrusu izraisītu slimību. Nav pierādījumu oseltamivīra efektivitātei pret citu vīrusu izraisītām slimībām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Pierādīts, ka cirkulējošo gripas vīrusu tipu jutība pret oseltamivīru ir ļoti nepastāvīga (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ ārstiem, kuri izraksta zāles, pieņemot lēmumu par oseltamivīra lietošanu, jāņem vērā visjaunākā pieejamā informācija par attiecīgajā brīdī cirkulējošo vīrusu jutību pret oseltamivīru.

Smaga blakus slimība

Nav informācijas par oseltamivīra drošumu un efektivitāti pacientiem ar pietiekami smagu vai nestabilu stāvokli, kura dēļ var būt nepieciešama hospitalizācija.

Pacienti ar novājinātu imunitāti

Oseltamivīra efektivitāte gripas ārstēšanai vai profilaksei pacientiem ar novājinātu imunitāti nav droši pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sirds/elpceļu slimība

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

Pediatriskā populācija

Pašlaik nav pieejami dati, kas ļautu noteikt devas priekšlaicīgi dzimušiem bērniem (< 36 nedēļas pēc ieņemšanas brīža).

Smagi nieru darbības traucējumi

13 – 17 gadus veciem pusaudžiem un pieaugušajiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pielāgot gan ārstēšanai, gan profilaksei lietoto devu. Nav pieejami pietiekami dati par zīdaiņiem un bērniem no 1 gada vecuma, kam ir nieru darbības traucējumi, lai varētu dot kādus ieteikumus par devām (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Neiropsihiatriski traucējumi

Pacientiem ar gripu (īpaši bērniem un pusaudžiem) oseltamivīra lietošanas laikā ir ziņots par neiropsihiskiem traucējumiem. Šādi gadījumi ir bijuši arī pacientiem ar gripu, kuri oseltamivīru nelietoja. Pacienti stingri jānovēro, lai konstatētu iespējamas uzvedības pārmaiņas, un katra konkrētā pacienta gadījumā rūpīgi jāvērtē ar terapijas turpināšanu saistītais ieguvums un risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Segosana satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

Probenecīds

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 oseltamivīra aktīvā metabolīta ietekme.

Amoksicilīns

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

Eliminācija caur nierēm

Ņemot vērā vairumu vielu drošuma 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 oseltamivīrs uzmanīgi jāordinē cilvēkiem, kas vienlaikus lieto līdzīgi izvadāmas zāles ar šauru terapeitiskās darbības platumu (piemēram, hlorpropamīdu, metotreksātu, fenilbutazonu).

Papildu informācija

Lietojot oseltamivīru vienlaikus ar paracetamolu, acetilsalicilskābi, cimetidīnu, antacīdiem (magnija un alumīnija hidroksīdiem un kalcija karbonātu), rimantadīnu vai varfarīnu (pacientiem, kam ir stabila reakcija uz varfarīnu un nav gripas), starp šiem līdzekļiem un oseltamivīru vai tā galveno metabolītu farmakokinētiska mijiedarbība nav novērota.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Gripa ir saistīta ar nelabvēlīgu ietekmi uz grūtniecību un augli ar būtisku iedzimtu patoloģiju risku, tai skaitā iedzimtu sirds bojājumu risku. Apjomīgi dati par oseltamivīra iedarbību grūtniecēm, kas ir iegūti no pēcreģistrācijas ziņojumiem un zāļu lietošanas novērojumos (vairāk kā 1000 grūtniecības iznākumu pēc zāļu iedarbības pirmā grūtniecības trimestra laikā), neuzrāda ne malformācijas, ne toksisku oseltamivīra iedarbību uz augli/jaundzimušo.

Tomēr vienā novērošanas pētījumā, lai gan kopējais malformāciju risks nebija palielināts, netika iegūti viennozīmīgi rezultāti par būtiskiem iedzimtiem sirds bojājumiem, ko diagnosticēja 12 mēnešu laikā pēc dzimšanas. Šajā pētījumā būtisku iedzimtu sirds bojājumu biežums pēc tam, kad māte bija lietojusi oseltamivīru pirmā grūtniecības trimestra laikā, bija 1,76% (7 zīdaiņiem no 397 grūtniecībām), salīdzinot ar 1, 01% grūtniecībās vispārējā populācijā, kuru laikā šīs zāles netika lietotas (izredžu attiecība 1,75, 95% ticamības intervāls no 0,51 līdz 5,98). Šīs atradnes klīniskais nozīmīgums nav skaidrs, pētījuma ierobežotā apjoma dēļ. Turklāt šis pētījums bija pārāk neliels, lai tajā ticami novērtētu individuālus būtisku malformāciju veidus, turklāt nebija iespējams panākt, lai sievietes, kuras bija saņēmušas oseltamivīru, un sievietes, kuras to nebija saņēmušas, būtu pilnīgi salīdzināmas, it īpaši attiecībā uz to, vai viņām bija vai nebija gripa.

Pētījumi dzīvniekiem nepierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Oseltamivīra lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ja tas ir nepieciešams un ņemot vērā pieejamo informāciju par lietošanas drošumu un radīto ieguvumu (datus par ieguvumu grūtniecēm lūdzam skatīt 5.1. apakšpunktā, “Gripas ārstēšana grūtniecēm”), kā arī cirkulējošā gripas vīrusa celma patogenitāti.

Barošana ar krūti

Žurku mātītēm oseltamivīrs un tā aktīvais metabolīts izdalās pienā. Ir pieejama ļoti maz informācija par bērniem, kurus baroja ar krūti mātes, kas lietojušas oseltamivīru un par oseltamivīra izdalīšanos mātes pienā. Neliels datu daudzums liecina, ka oseltamivīrs un tā aktīvais metabolīts ir atklāti mātes pienā, tomēr līmenis bija zems, kas zīdainim varētu rezultēties ar subterapeitisku devu. Ņemot vērā šo informāciju, cirkulējošā gripas vīrusa veida patogenitāti un ar krūti barojošās sievietes vispārējo veselības stāvokli, var apsvērt oseltamivīra lietošanu, ja ar krūti barojošajai mātei ir skaidri paredzams iespējamais ieguvums.

Fertilitāte

Ņemot vērā pirmsklīniskos datus, nav pierādījumu, ka oseltamivīrs ietekmētu vīriešu vai sieviešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Oseltamivīrs neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējo oseltamivīra drošuma profilu pamato klīnisko pētījumu laikā iegūtie dati par 6049 pieaugušajiem/pusaudžiem un 1473 pediatrijas pacientiem, kuriem ārstēta gripa ar oseltamivīru vai placebo, kā arī 3990 pieaugušiem/pusaudžiem un 253 pediatrijas pacientiem, kuri oseltamivīru vai placebo ir saņēmuši gripas profilaksei (vai nav saņēmuši neko). Turklāt 245 pacienti (tai skaitā 7 pusaudži un 39 bērni) ar novājinātu imunitāti saņēma oseltamivīru gripas ārstēšanai un 475 pacienti (tai skaitā arī 18 bērni, no kuriem 10 saņēma oseltamivīru un astoņi saņēma placebo) ar novājinātu imunitāti oseltamivīru vai placebo saņēma gripas profilaksei.

Pieaugušajiem/pusaudžiem terapijas pētījumu laikā visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības (NBP) bija slikta dūša un vemšana, bet profilakses pētījumu laikā – slikta dūša. Vairums šo NBP ir aprakstīts kā vienreizējs gadījums pirmajā vai otrajā terapijas dienā, un tās spontāni izzuda 1 – 2 dienu laikā. Bērniem visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija vemšana. Vairumam pacientu šīs NBP nebija iemesls, lai pārtrauktu lietot oseltamivīru.

Pēc oseltamivīra laišanas tirgū par šādām nopietnām blakusparādībām ziņots reti: anafilaktiskas un anafilaktoīdas reakcijas, aknu darbības traucējumi (akūts hepatīts, aknu darbības traucējumi un dzelte), angioneirotiska tūska, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze, kuņģa-zarnu trakta asiņošana un neiropsihiatriski traucējumi. (Informāciju par neiropsihiatriskiem traucējumiem skatīt 4.4. apakšpunktā).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulā uzskaitīto NBP biežums ir iedalīts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000) un ļoti reti (< 1/10 000). NBP attiecīgajai kategorijai tabulās ir pievienotas saskaņā ar klīnisko pētījumu laikā iegūto datu analīzes rezultātiem.

*Gripas ārstēšana un profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem*:

Pieaugušajiem/pusaudžiem terapijas un profilakses pētījumu laikā visbiežāk konstatētās NBP, lietojot ieteikto devu (pa 75 mg divas reizes dienā 5 dienu terapijas laikā un 75 mg vienu reizi dienā līdz 6 nedēļām profilakses nolūkos), ir sniegtas 1. tabulā.

Tika ziņots, ka drošuma dati pētījuma dalībniekiem, kas lietoja ieteikto oseltamivīra devu profilakses nolūkos (75 mg vienu reizi dienā līdz 6 nedēļām), bija kvalitatīvi līdzīgi tiem, kas tika konstatēti terapijas pētījumos, kaut gan profilakses pētījumos lietošanas periods bija ilgāks.

**1. tabula Gripas terapijas un profilakses pētījumu laikā pieaugušajiem un pusaudžiem vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novērotās ar oseltamivīra lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  | | --- | | **Orgānu sistēmu klase (OSK)** | | |  | | --- | | **Nevēlamas blakusparādības atbilstoši to biežumam** | | | | |
| |  | | --- | | **Ļoti bieži** | | |  | | --- | | **Bieži** | | |  | | --- | | **Retāk** | | |  | | --- | | **Reti** | |
| |  | | --- | | **Infekcijas un infestācijas** | |  | |  | | --- | | Bronhīts,  *Herpes simplex*,  nazofaringīts,  augšējo elpceļu infekcijas,  sinusīts | |  |  |
| |  | | --- | | **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | |  |  |  | |  | | --- | | Trombocitopēnija | |
| |  | | --- | | **Imūnās sistēmas traucējumi** | |  |  | |  | | --- | | Paaugstinātas jutības reakcija | | |  | | --- | | Anafilaktiskas reakcijas, anafilaktoīdas reakcijas | |
| |  | | --- | | **Psihiskie traucējumi** | |  |  |  | |  | | --- | | Uzbudinājums, patoloģiska uzvedība, trauksme, apjukums, murgi, delīrijs, halucinācijas, nakts murgi, pašsavainošanās | |
| |  | | --- | | **Nervu sistēmas traucējumi** | | |  | | --- | | Galvassāpes | | |  | | --- | | Bezmiegs | | |  | | --- | | Izmainīts apziņas līmenis, krampji | |  |
| |  | | --- | | **Acu bojājumi** | |  |  |  | |  | | --- | | Redzes traucējumi | |
| |  | | --- | | **Sirds funkcijas traucējumi** | |  |  | |  | | --- | | Aritmija | |  |
| |  | | --- | | **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | |  | |  | | --- | | Klepus,  rīkles iekaisums,  izdalījumi no deguna | |  |  |
| |  | | --- | | **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | | |  | | --- | | Slikta dūša | | |  | | --- | | Vemšana, sāpes vēderā (tai skaitā sāpes vēdera augšdaļā),  dispepsija | |  | |  | | --- | | Asiņošana kuņģa-zarnu traktā, hemorāģisks kolīts | |
| |  | | --- | | **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi** | |  |  | |  | | --- | | Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās | | |  | | --- | | Akūts hepatīts, aknu mazspēja, hepatīts | |
| |  | | --- | | **Ādas un zemādas audu bojājumi** | |  |  | |  | | --- | | Ekzēma, dermatīts, izsitumi, nātrene | | |  | | --- | | Angioneirotiska tūska, *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze | |
| |  | | --- | | **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | |  | |  | | --- | | Sāpes, reibonis (tai skaitā vertigo), nespēks, pireksija, sāpes ekstremitātē | |  |  |

*Gripas ārstēšana un profilakse bērniem*:

Klīniskajos pētījumos kopumā piedalījās 1473 bērni (tai skaitā arī veseli bērni 1 līdz 12 gadu vecumā un bērni ar bronhiālo astmu 6 līdz 12 gadu vecumā), kas lietoja oseltamivīru gripas saslimšanas ārstēšanai. No tiem 851 bērni tika ārstēti ar oseltamivīra suspensiju. Kopumā 158 bērni lietoja ieteikto oseltamivīra devu vienu reizi dienā pēc kontakta ar gripas slimnieku profilakses pētījumā ar slimnieku ģimenes locekļiem (n = 99) un 6 nedēļas ilgā pediatrijas pacientu sezonālas profilakses pētījumā (n=49) un 12 nedēļas ilgā pediatrijas pacientu sezonālas profilakses pētījumā (n=10) bērniem, kam bija imūnsistēmas darbības traucējumi.

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

**2. tabula Pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot oseltamivīru gripas ārstēšanā un profilaksē bērniem (no vecuma/ķermeņa masas atkarīgs devas lielums [30 – 75 mg reizi dienā])**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  | | --- | | **Orgānu sistēmu klase (OSK)** | | |  | | --- | | **Nevēlamas blakusparādības atbilstoši to biežumam** | | | | |
| |  | | --- | | **Ļoti bieži** | | |  | | --- | | **Bieži** | | |  | | --- | | **Retāk** | | |  | | --- | | **Reti** | |
| |  | | --- | | **Infekcijas un infestācijas** | |  | |  | | --- | | Vidusauss iekaisums | |  |  |
| |  | | --- | | **Nervu sistēmas traucējumi** | |  | |  | | --- | | Galvassāpes | |  |  |
| |  | | --- | | **Acu bojājumi** | |  | |  | | --- | | Konjunktivīts (tai skaitā acu apsārtums, izdalījumi no acīm un acu sāpes) | |  |  |
| |  | | --- | | **Ausu un labirinta bojājumi** | |  | |  | | --- | | Ausu sāpes | | |  | | --- | | Bungplēvītes bojājums | |  |
| |  | | --- | | **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | |  | | --- | | Klepus,  aizlikts deguns | | |  | | --- | | Izdalījumi no deguna | |  |  |
| |  | | --- | | **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi** | | |  | | --- | | Vemšana | | |  | | --- | | Sāpes vēderā (tai skaitā vēdera augšdaļā), dispepsija, slikta dūša | |  |  |
| |  | | --- | | **Ādas un zemādas audu bojājumi** | |  |  | |  | | --- | | Dermatīts (tai skaitā alerģisks un atopisks dermatīts) | |  |

Atsevišķu blakusparādību apraksts

*Psihiskie traucējumi un nervu sistēmas traucējumi*

Gripa var būt saistīta ar dažādiem neiroloģiskiem un uzvedības simptomiem, kas var ietvert, piemēram, halucinācijas, delīriju un izmaiņas uzvedībā, 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 oseltamivīru, bijuši ziņojumi pēcreģistrācijas periodā par krampjiem un delīriju (tai skaitā arī par simptomiem, kas ietekmē apziņas līmeni, apjukumu, izmainītu uzvedību, murgiem, halucinācijām, uzbudinājumu, trauksmi, nakts murgiem), kas tikai ļoti retos gadījumos saistīti ar pašsavainošanos vai letālu iznākumu. Šie gadījumi tika novēroti galvenokārt bērniem un pusaudžiem un tiem bieži bija pēkšņs sākums un tie ātri izzuda. Oseltamivīra saistība ar šiem gadījumiem nav zināma. Šādi neiropsihiski gadījumi novēroti arī pacientiem ar gripu, kas nebija lietojuši oseltamivīru.

*Aknu un/vai žultsceļu traucējumi*

Aknu un žultsceļu sistēmas traucējumi, tai skaitā hepatīts un paaugstināts aknu enzīmu līmenis pacientiem ar gripai līdzīgu slimību. Šie gadījumi ietver letālu akūtu hepatītu/aknu mazspēju.

Citas īpašas pacientu grupas

*Pediatriskā populācija (par vienu gadu jaunāki zīdaiņi)*

Divos pētījumos, kuru mērķis bija noskaidrot oseltamivīra terapijas farmakokinētiku, farmakodinamiku un drošuma profilu 135 bērniem ar gripas infekciju vecumā līdz vienam gadam, drošuma profils, analizējot pa vecuma grupām, bija līdzīgs: visbiežāk ziņotās nevēlamās

blakusparādības bija vemšana, caureja un autiņdermatīts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieejamie dati par zīdaiņiem, kuru vecums ir mazāks par 36 nedēļām pēc ieņemšanas brīža, nav pietiekami.

Informācija par oseltamivīra 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 zīdaiņu), epidemioloģisko datu bāzu izpētes un pēcreģistrācijas ziņojumiem liecina, ka lietošanas drošuma raksturojums par vienu gadu jaunākiem zīdaiņiem ir līdzīgs apstiprinātajam lietošanas drošuma raksturojumam vienu gadu veciem un vecākiem bērniem.

*Gados vecāki cilvēki un pacienti ar hronisku sirds un/vai elpceļu slimību*

Gripas terapijas pētījumos tika iekļauti citādi veseli pieaugušie/pusaudži un pacienti riska grupā (pacienti ar lielāku ar gripu saistītu simptomu rašanās risku, piemēram, gados vecāki cilvēki un pacienti ar hroniskām sirds un asinsvadu un elpošanas ceļu slimībām). Kopumā drošuma dati pacientiem riska grupā bija kvalitatīvi līdzīgi kā veseliem pieaugušajiem/pusaudžiem.

*Pacienti ar novājinātu imunitāti*

Gripas ārstēšana pacientiem ar novājinātu imunitāti vērtēta divos pētījumos, kuros pacienti saņēma oseltamivīra standarta devu vai palielinātu oseltamivīra devu (dubultu vai trīskāršu devu; skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajos pētījumos novērotais oseltamivīra drošuma profils visās vecuma grupās atbilda īpašībām, kādas bija novērotas citos klīniskos pētījumos par oseltamivīra lietošanu gripas ārstēšanai pacientiem bez imunitātes traucējumiem (klīniski veseli pacienti vai pacienti ar palielinātu risku [t.i., pacienti ar citām elpošanas sistēmas un/vai sirds slimībām]). Visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība pacientiem ar novājinātu imunitāti bija vemšana (28%).

12 nedēļu ilgā profilakses pētījumā, piedaloties 475 pacientiem ar novājinātu imunitāti, tai skaitā arī 1 līdz 12 gadus veciem un vecākiem 18 bērniem, drošuma profils 238 pacientiem, kuri saņēma oseltamivīru, bija līdzvērtīgi, kā iepriekš novērots oseltamivīra profilakses klīniskos pētījumos.

*Bērni, kuriem jau pirms slimības bija bronhiālā astma*

Kopumā blakusparādību dati bērniem ar esošu bronhiālu astmu bija kvalitatīvi līdzvērtīgi tiem, kādi tika novēroti citādi veseliem bērniem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV - 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**

Ziņojumi par oseltamivīra pārdozēšanu saņemti no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas periodā. Vairumā gadījumu ziņojumos par pārdozēšanu nav ziņots par blakusparādībām.

Blakusparādības, par kurām ziņots pēc pārdozēšanas, gan pēc rakstura, gan smaguma pakāpes bija līdzīgas tām, kas novērotas pēc oseltamivīra terapeitisku devu lietošanas un kas aprakstītas 4.8. apakšpunktā „Nevēlamās blakusparādības”.

Specifisks antidots nav zināms.

Pediatriskā populācija

Par pārdozēšanu bērniem ziņots biežāk nekā pieaugušajiem un pusaudžiem. Sagatavojot oseltamivīra suspensiju iekšķīgai lietošanai un lietojot oseltamivīra preparātus bērniem, jāievēro piesardzība.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, neiraminidāzes inhibitori. ATĶ kods: J05AH02

Oseltamivīra fosfāts ir aktīvā metabolīta (oseltamivīra karboksilāta) pirmszāles. Aktīvais metabolīts ir selektīvs gripas vīrusa neiraminidāzes enzīmu, kuri ir uz viriona virsmas esoši 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.

Oseltamivīra karboksilāts *in vitro* nomāc A un B gripas vīrusu neiraminidāzes. Oseltamivīra fosfāts *in vitro* inaktivē gripas vīrusa infekciju un replikāciju. Lietojot perorāli, oseltamivīrs nomāc A un B gripas vīrusu replikāciju un patogenitāti *in vivo* gripas infekcijas dzīvnieku modeļos ar pretvīrusu iedarbību līdzīgu kā cilvēkam, lietojot 75 mg preparāta divas reizes dienā.

Oseltamivīra pretvīrusu aktivitāte pret A un B gripas vīrusu tika apstiprināta eksperimentālos pētījumos ar veseliem brīvprātīgajiem.

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

Klīniskie pētījumi

*Gripas infekcijas ārstēšana*

Šī indikācija noteikta, pamatojoties uz klīniskiem pētījumiem par dabiskiem gripas uzliesmojumiem, kad dominējošā bija A gripas infekcija.

Oseltamivīrs 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 ar gripas vīrusu neinficēto pacientu skaitam. Kopējā ārstēšanas grupā gripas infekcija tika apstiprināta 67 % (diapazona no46 % līdz 74 %) atlasīto pacientu. Gripas vīrusu konstatēja 64 % gados vecāku cilvēku un 62% cilvēku ar hroniskām sirds un/vai elpceļu slimībām. Visos III 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 ≥ 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 = 2 413) apkopoto analīzi, konstatēja, ka 75 mg oseltamivīra lietošana divas reizes dienā 5 dienas mazina vidējo gripas ilgumu aptuveni par 1 dienu-no 5,2 dienām (95% ticamības intervāls (TI) 4,9-5,5diena) placebo grupā līdz 4,2 dienām (95 % TI 4,0-4,4 dienas; p ≤ 0,0001).

Cilvēku daļa, kam attīstījās specifiski ar antibiotikām ārstējami dziļo elpceļu sarežģījumi (galvenokārt bronhīts), mazinājās no 12,7 % (135/1 063) placebo grupā līdz 8,6 % (116/1 350) ar oseltamivīru ārstēto pacientu grupā (p = 0,0012).

*Gripas ārstēšana augsta riska grupas pacientiem*:

Vidējais gripas ilgums gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadi) un cilvēkiem ar hronisku sirds un/vai elpceļu slimību, lietojot 75 mg oseltamivīra divas reizes dienā 5 dienas, būtiski nemazinājās. Kopējais drudža ilgums ar oseltamivīru ārstētās grupās mazinājās par vienu dienu. Gripas vīrusa pozitīviem gados vecākiem cilvēkiem oseltamivīrs ievērojami mazināja specifisko ar antibiotikām ārstējamo dziļo elpceļu komplikāciju (galvenokārt bronhīta) sastopamību no 19 % (52/268) placebo grupā līdz 12 % (29/250) ar oseltamivīru 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 oseltamivīru ārstētu pacientu grupā (p = 0,5976).

*Gripas ārstēšana grūtniecēm:*

Kontrolēti klīniski pētījumi par oseltamivīra lietošanu grūtniecēm nav veikti, tomēr pēcreģistrācijas pētījumi un retrospektīvi zāļu lietošanas novērojumi liecina par ieguvumu šajā pacientu populācijā, attiecībā uz zemāku saslimstību/mirstību, izmantojot pašreizējās lietošanas shēmas. Farmakokinētikas analīzes rezultāti liecina par mazāku aktīvā metabolīta ekspozīciju, tomēr grūtniecēm gripas ārstēšanai vai profilaksei devas nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu “Farmakokinētiskās īpašības”, “Īpašas pacientu grupas”).

*Gripas ārstēšana bērniem*:

Pētījumā ar citādi veseliem (65 % gripas vīrusa pozitīvi) 1-12 gadus veciem (vidējais vecums 5,3 gadi) bērniem, kam bija drudzis (≥ 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 oseltamivīru, to sākot 48 h laikā no simptomu parādīšanās, ievērojami paātrināja atveseļošanos (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. Oseltamivīrs mazināja akūta vidusauss iekaisuma sastopamību no 26,5 % (53/200) placebo grupā līdz 16 % (29/183) ar oseltamivīru 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 oseltamivīru ārstēto pacientu grupā vidējais slimības ilgums būtiski nemazinājās. 6. dienā (pēdējā ārstēšanas dienā) FEV1 bija palielinājies par 10,8 % ar oseltamivīru ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar 4,7 % placebo grupā (p = 0,0148).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus oseltamivīram, vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās gripas gadījumā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Indikācija zīdaiņiem vecumā līdz 1 gadam ir noteikta, pamatojoties uz datiem par efektivitāti vecākiem bērniem, un ieteicamā deva noteikta, pamatojoties uz farmakokinētikas modelēšanas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*B gripas vīrusa infekcijas ārstēšana*:

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

*Gripas ārstēšana pacientiem ar novājinātu imunitāti*:

Randomizētā, dubultmaskētā pētījumā par oseltamivīra drošumu un ietekmi uz gripas vīrusa rezistences attīstību (primārā analīze) ar gripu inficētiem pacientiem ar novājinātu imunitāti piedalījās 151 pieaugušie, 7 pusaudži un 9 bērni, kuriem bija novērtējams oseltamivīra iedarbīgums (sekundārā analīze, bez statistiskās jaudas). Pētījumā piedalījās pacienti pēc norobežota orgāna transplantācijas (NOT), pacienti pēc asinsrades cilmes šūnu transplantācijas [HSCT], HIV pozitīvi pacienti ar CD4+ šūnu skaitu < 500 šūnas/mm3, pacienti, kuri sistēmiski saņēma imūnsupresīvu terapiju, kā arī pacienti ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām. Šos pacientus randomizēti iedalīja grupās 10 dienas ilgai terapijai, zāļu lietošanu sākot 96 stundu laikā pēc simptomu sākšanās. Ārstēšanas shēmas bija šādas: oseltamivīra standarta deva (75 mg vai bērniem deva koriģēta atbilstoši ķermeņa masai) divas reizes dienā (73 pieauguši pacienti, 4 pusaudžu vecuma pacienti un 4 bērni) vai divkārša deva (150 mg vai bērniem deva koriģēta atbilstoši ķermeņa masai) divas reizes dienā (78 pieauguši pacienti, 3 pusaudžu vecuma pacienti un 5 bērni).

Laika mediāna līdz simptomu izzušanai (LLSI) pieaugušajiem un pusaudžiem standarta devas grupā (103,4 stundas [95 % TI: 75,4-122,7]) un divkāršas devas grupā (107,2 stundas [95 % TI: 63,9-140,0]) bija līdzīga. LLSI bērniem bija mainīga, un interpretēšanu ierobežo maza paraugkopa. To pieaugušo pacientu īpatsvars, kuriem radās sekundāra infekcija, standarta devas grupā un divkāršas devas grupā bija salīdzināms (8,2 % un 5,1 %). Pusaudžiem un bērniem sekundāra infekcija (bakteriāls sinusīts) radās tikai vienam pacientam (pusaudzim) standarta devas grupā.

Tika veikts farmakokinētikas un farmakodinamikas pētījums ar bērniem, kuriem bija stipri novājināta imunitāte (vecums ≤12 gadi, n=30) un kuri saņēma oseltamivīra standarta devu (75 mg vai atbilstoši ķermeņa masai koriģētu devu divas reizes dienā) vai trīskāršo devu (225 mg vai atbilstoši ķermeņa masai koriģētu devu divas reizes dienā) adaptīvajā zāļu lietošanas periodā, kura ilgums atkarībā no vīrusa izdalīšanās bija no 5 līdz 20 dienām (vidējais ārstēšanas ilgums: 9 dienas). Sekundāra bakteriāla infekcija neradās nevienam pacientam standarta devas grupā, bet radās 2 pacientiem trīskāršās devas grupā (attiecīgi bronhīts un sinusīts).

*Gripas profilakse*

Oseltamivīra 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 oseltamivīra vienu reizi dienā, sāka 2 dienu laikā no simptomu parādīšanās slimajam cilvēkam un turpināja septiņas dienas. Gripas diagnozi apstiprināja 163 no 377 slimības gadījumiem. Oseltamivīrs 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 oseltamivīra grupā (mazināšanās par 92 %, [95 % TI 6-16; p ≤ 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.

Oseltamivīra 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. Oseltamivīra 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 nesaņem profilaksi, līdz 4 % (2/47) grupā, kas saņēma profilaksi (80,1 % samazinājums [95 % TI 22,0 – 94,9; p = 0,0206]). Visas pediatriskās populācijas NNT bija 9 (95 % TI 7 - 24) un 8 (95 % TI 6, augšējais limits nav novērtēts) kopējā populācijā (ITT) un pediatriskie kontakti no inficēto gadījumu indeksa (ITTII) attiecīgi.

*Gripas profilakse zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam pēc kontakta ar slimnieku pandēmijas laikā:*

Gripas profilakse pandēmijas laikā 0 – 12 mēnešus veciem zīdaiņiem kontrolētos klīniskos pētījumos nav pētīta. Vairāk par iedarbības simulāciju skatīt 5.2. apakšpunktā.

*Profilakse gripas epidēmijas laikā sabiedrībā*:

Veicot apkopotu divu citu pētījumu analīzi, kas veikti ar nevakcinētiem citādi veseliem pieaugušajiem, konstatēja, ka 75 mg oseltamivīra lietošana vienu reizi dienā 6 nedēļas nozīmīgi mazina klīniskas gripas sastopamību – no 25/519 (4,8 %) gadījumiem placebo grupā līdz 6/520 (1,2%) gadījumiem oseltamivīra 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 vecākiem cilvēkiem aprūpes namos, kur 80 % dalībnieku saņēma pretgripas vakcīnu pētījuma sezonā, 75 mg oseltamivīra lietošana vienu reizi dienā 6 nedēļas nozīmīgi mazināja klīniskas gripas sastopamību – no 12/272 (4,4 %) gadījumiem placebo grupā līdz 1/276 (0,4 %) gadījumam oseltamivīra grupā (mazināšanās par 92 % [95 % TI 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). NNT šajā pētījumā bija 25 (95% TI 23 - 62).

*Gripas profilakse pacientiem ar novājinātu imunitāti:*

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā randomizētā pētījumā par sezonālu gripas profilaksi piedalījās 475 pacienti ar novājinātu imunitāti (388 pacienti pēc norobežota orgāna transplantācijas [195 pacienti saņēma placebo, bet 193 pacienti saņēma oseltamivīru], 87 pacienti pēc asinsrades cilmes šūnu pārstādīšanas [43 pacienti saņēma placebo, bet 44 pacienti saņēma oseltamivīru], citu pacientu ar imūnās sistēmas nomākumu nebija), no kuriem 18 bija 1 – 12 gadus veci bērni. Šī pētījuma primārais vērtētais raksturlielums bija laboratoriski apstiprinātas klīniskas gripas, kas definēta pēc vīrusu uzsējuma un/vai četrkārtīgas HAI antivielu koncentrācijas palielināšanās, sastopamība. Laboratoriski apstiprinātas klīniskas gripas sastopamība bija 2,9 % (7/238) placebo grupā un 2,1 % (5/237) oseltamivīra grupā (95 % TI -2,3% – 4,1 %; p = 0,772).

Nav veikti specifiski pētījumi, lai novērtētu sarežģījumu riska mazināšanos.

*Rezistence pret oseltamivīru*

*Klīniskie pētījumi*:

Gripas vīrusu ar samazinātu jutīgumu vai atklātu rezistenci pret oseltamivīru rašanās risks ir plaši pētīts Roche sponsorētos klīniskos pētījumos. Bērniem biežāk radās pret oseltamivīra rezistentie vīrusi nekā pieaugušajiem, diapazonā no mazāk par 1% pieaugušajiem līdz 18% zīdaiņiem līdz 1 gadam. Bērni, kuriem tika noskaidrots, ka viņi nēsā pret oseltamivīru nejutīgu vīrusu, pārsvarā izdalīja vīrusu ilgākā laika posmā, salīdzinot ar pacientiem ar pret oseltamivīra jutīgu vīrusu. Tomēr, ārstēšanas laikā pret oseltamivīru veidojusies rezistence neietekmēja atbildes reakciju uz ārstēšanu un nepagarināja gripas simptomu ilgumu.

Salīdzinot ar datiem no pētījumiem par oseltamivīra terapiju klīniski veseliem pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem, pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar novājinātu imunitāti, kuri oseltamivīru lietoja standarta devā vai divkāršā devā 10 dienas, tika novērota lielāka kopējā oseltamivīra rezistences sastopamība [14,5 % (10/69) standarta devas grupā un 2,7 % (2/74) divkāršas devas grupā]. Vairums pieaugušo pacientu, kuriem radās rezistence, bija transplantāta recipienti (8/10 pacientiem standarta devas grupā un 2/2 pacientiem divkāršas devas grupā). Vairums pacientu ar vīrusa rezistenci pret oseltamivīru bija inficēti ar A tipa gripas vīrusu, un viņiem bija raksturīga ilgstoša vīrusa izdalīšanās.

Novērotās rezistences pret oseltamivīru sastopamība bērniem ar novājinātu imunitāti (vecums ≤12 gadi), kuriem oseltamivīrs tika lietots divos pētījumos un kuriem vērtēja rezistenci, bija 20,7% (6/29). No sešiem bērniem ar novājinātu imunitāti, kuriem oseltamivīra lietošanas laikā konstatēja rezistenci pret oseltamivīru, 3 pacienti saņēma standarta devu, bet 3 pacienti – palielinātu devu (divkāršu vai trīskāršu devu). Vairumam bija akūta limfoleikoze, un bērnu vecums bija ≤ 5 gadi.

**Oseltamivīra rezistences sastopamība klīniskos pētījumos**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| |  | | --- | | **Pacientu populācija** | | |  | | --- | | **Pacienti ar rezistentām mutācijām (%)** | | |
| |  | | --- | | **Fenotipēšana\*** | | |  | | --- | | **Geno- un fenotipēšana\*** | |
| |  | | --- | | Pieaugušie un pusaudži | | |  | | --- | | 0,88 % (21/2382) | | |  | | --- | | 1,13 % (27/2396) | |
| |  | | --- | | Bērni (1 – 12 gadu) | | |  | | --- | | 4,11% (71/1726) | | |  | | --- | | 4,52% (78/1727) | |
| |  | | --- | | Zīdaiņi (< 1 gadu) | | |  | | --- | | 18,31% (13/71) | | |  | | --- | | 18,31% (13/71) | |

\*Pilnīga genotipēšana netika veikta visos pētījumos

*Gripas profilakse*

Nav pierādījumu par zāļu rezistences rašanos, lietojot oseltamivīru 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) pacientiem ar normālu imunitāti. 12 nedēļas ilgā profilakses pētījumā pacientiem ar pavājinātu imunitāti rezistenci nenovēroja.

*Klīniskie un uzraudzības dati*:

*In vitro* ir konstatētas dabīgas A un B gripas vīrusu mutācijas ar samazinātu jutību pret oseltamivīru, kas izdalītas no oseltamivīru nesaņēmušiem pacientiem. Oseltamivīra lietošanas laikā izmeklētie rezistento vīrusu celmi izdalīti no pacientiem gan ar normālu, gan traucētu imūnsistēmas darbību. Pacientiem ar traucētu imūnsistēmas darbību un maziem bērniem vīrusu rezistences attīstības risks oseltamivīra lietošanas laikā ir lielāks.

Konstatēts, ka pret oseltamivīru rezistentie vīrusi, kas izdalīti no pacientiem, kuri ārstēti ar oseltamivīru, kā arī pret oseltamivīru rezistentie eksperimentālie gripas vīrusu celmi satur N1 un N2 neiraminidāžu mutācijas. Rezistenci izraisošajām mutācijām ir raksturīga tendence būt specifiskām vīrusu apakštipiem. Kopš 2007. gada epizodiski atklāta dabiski izveidojusies rezistence, kas saistīta ar H275Y mutāciju sezonālajā H1N1 celmā. Šādu vīrusu jutība pret oseltamivīru un tā izplatība mainās atkarībā no sezonas un ģeogrāfiski. 2008. gadā vairāk nekā 99% Eiropā izolēto cirkulējošo H1N1 gripas vīrusu tika konstatēts H275Y. 2009. gadā H1N1 („cūku gripas”) vīrusi bija gandrīz vienādi jutīgi pret oseltamivīru, un tika saņemti tikai sporādiski ziņojumi par rezistenci terapeitisko un profilaktisko shēmu lietošanas laikā.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Vispārēja informācija

*Uzsūkšanās*

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

*Izkliede*

Oseltamivīra karboksilāta vidējais izkliedes tilpums līdzsvara apstākļos cilvēkam ir aptuveni 23 litri, kas atbilst ekstracelulārā šķidruma daudzumam organismā. Tā kā neiraminidāzes aktivitāte ir ekstracelulāra, oseltamivīra karboksilāts izplatās uz visām vietām, kur ir nokļuvis gripas vīruss.

Ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās nenozīmīgs oseltamivīra karboksilāta daudzums (aptuveni 3 %).

*Biotransformācija*

Galvenokārt aknās novietoto esterāžu ietekmē oseltamivīrs tiek plaši pārvērsts par oseltamivīra karboksilātu. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka ne oseltamivīrs, ne tā aktīvais metabolīts nav galveno citohroma P450 izoformu substrāts vai inhibitors. *In vivo* nav konstatēts neviens savienojuma 2. fāzes konjugāts.

*Eliminācija*

Pēc uzsūkšanās oseltamivīrs galvenokārt (> 90 %) tiek izvadīts, pārvēršot to par oseltamivīra karboksilātu. Tas netiek tālāk metabolizēts un izdalās ar urīnu. Oseltamivīra 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 papildu glomerulārai filtrācijai notiek arī sekrēcija kanāliņos. Mazāk nekā 20 % no radioloģiski iezīmētas perorāli lietotas devas izdalās ar izkārnījumiem.

Citas īpašas pacientu grupas

*Pediatriskā populācija*

*Par 1 gadu jaunāki zīdaiņi*:

Oseltamivīra farmakokinētika, farmakodinamika un drošums vērtēti divos nekontrolētos, nemaskētos pētījumos, kuros piedalījās bērni vecumā līdz vienam gadam, kas bija inficējušies ar gripu (n=135). Vecumā līdz vienam gadam ir samazināts aktīvās vielas klīrensa ātrums, koriģējot atbilstoši ķermeņa masai. Jaunākajiem zīdaiņiem bija arī lielāka metabolītu kopējās iedarbības mainība. Pieejamie dati liecina, ka kopējā iedarbība pēc 3 mg/kg devas lietošanas zīdaiņiem vecumā no 0 līdz 12 mēnešiem nodrošina tādu pirmszāļu un metabolītu iedarbību, kas varētu būt efektīva un ar tādu drošuma profilu, kāds novērots lielākiem bērniem un pieaugušajiem, kam lietota apstiprinātā deva (skatīt 4.1. un 4.2. apakšpunktu). Ziņotās nevēlamās blakusparādības bija atbilstošas pierādītajam drošuma profilam lielākiem bērniem.

Nav datu par gripas profilaksi pēc saskares ar gripas vīrusu zīdaiņiem vecumā līdz 1 gadam. Pētījumi par profilaksi gripas epidēmijas laikā bērniem vecumā līdz 12 gadiem nav veikti.

*Gripas profilakse zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam pēc kontakta ar slimnieku pandēmijas laikā:*

Zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam simulējot devu 3 mg/kg vienu reizi dienā, ieguva kopējo iedarbību, kas bija tādās pašās robežās vai augstāka, kā lietojot 75 mg devu reizi dienā pieaugušajiem. Kopējā iedarbība nav lielāka par iedarbību ārstējot zīdaiņus līdz 1 gada vecumam (3 mg/kg divas reizes dienā) un paredzams, ka būs ar salīdzināmu drošuma profilu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nav veikti klīniski profilakses pētījumi zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam.

*Zīdaiņi un bērni no 1 gada vecuma*:

Oseltamivīra farmakokinētika pētīta vienreizējas devas farmakokinētikas pētījumos ar 1–16 gadus veciem zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem. Vairāku devu farmakokinētiku pētīja nelielam skaitam bērnu, kas bija iesaistīti klīniskās efektivitātes pētījumā. Maziem bērniem gan pirmszāles, gan aktīvais metabolīts no organisma izdalījās ātrāk nekā pieaugušajiem, tāpēc lietotās devas (mg/kg) iedarbība bija mazāka. Lietojot 2 mg/kg, oseltamivīra karboksilāta iedarbība ir līdzīga kā pieaugušajiem, lietojot vienreizēju 75 mg devu (aptuveni 1 mg/kg). Oseltamivīra farmakokinētika bērniem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir līdzīga pieaugušajiem.

*Gados vecāki cilvēki*

Lietojot salīdzināmas oseltamivīra devas, gados vecākiem cilvēkiem (65 – 78 gadus veciem) 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 mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss zem 60 ml/min), gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

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

*Aknu darbības traucējumi*

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

*Grūtnieces*

Apkopota populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka 4.2. apakšpunktā “Devas un lietošanas veids” aprakstītā lietošanas shēma nodrošina mazāku aktīvā metabolīta ekspozīciju grūtniecēm (vidēji par 30 % visos trimestros), salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces. Tomēr arī šāda mazāka prognozētā ekspozīcija saglabājas virs dažādu gripas vīrusa celmu inhibējošās koncentrācijas (IC95 vērtībām) un terapeitiskā līmenī. Turklāt novērojumu pētījumos iegūti pierādījumi, kas liecina, ka pašreizējā lietošanas shēma rada ieguvumu šajā pacientu populācijā. Tāpēc grūtniecēm gripas ārstēšanai vai profilaksei devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 4.6. apakšpunktu “Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti”).

*Pacienti ar novājinātu imunitāti*

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka, pieaugušus un pediatriskos pacientus (vecums <18 gadi) ar novājinātu imunitāti ārstējot ar oseltamivīru (kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā “Devas un lietošanas veids”), aktīvā metabolīta prognozējamā kopējā iedarbība palielinās (no aptuveni 5% līdz 50 %), salīdzinot ar pacientiem ar normālu imunitāti un salīdzināmu kreatinīna klīrensu. Tā kā aktīvajam metabolītam ir plaša drošuma robeža, pacientiem ar novājinātu imunitāti deva nav īpaši jāpielāgo. Taču pacientiem ar novājinātu imunitāti un nieru darbības traucējumiem, devas ir jāpielāgo, kā norādīts 4.2. apakšpunktā “Devas un lietošanas veids”.

Divos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar novājinātu imunitāti, farmakokinētisko un farmakodinamisko datu analīze liecināja, ka kopējā iedarbība, kas pārsniedza pēc standartdevas lietošanas sasniegto, nav saistīta ar vērā ņemamu papildieguvumu.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, 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 oseltamivīra ieguvuma-riska attiecību pie apstprinātajām 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 nevēlamās blakusparādības nevienam dzimumam. Pētījumos ar žurkām pirms un pēc dzimšanas, lietojot 1500 mg/kg dienā, konstatēja pagarinātu dzemdību laiku: drošuma intervāls starp cilvēkam lietoto devu un lielāko devu žurkām bez iedarbības (500 mg/kg dienā) oseltamivīram ir 480 reizes lielāks un aktīvajam metabolītam ir 44 reizes lielāks. Iedarbība uz augli žurkām un trušiem bija aptuveni 15-20 % no iedarbības mātītei.

Žurkām zīdīšanas laikā oseltamivīrs un aktīvais metabolīts izdalās ar pienu. Ierobežots datu apjoms liecina, ka oseltamivīrs 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.

Oseltamivīra spēju izraisīt ādas sensibilizāciju 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 oseltamivīra fosfāta sāls devas, līdz pat lielākām pārbaudītām devām (1 310 mg/kg), neradīja blakusparādības pieaugušām žurkām, 7 dienas veciem žurku mazuļiem šādas devas izraisīja toksisku ietekmi, tai skaitā arī nāves gadījumus. Šādu ietekmi novēroja, lietojot 657 mg/kg un lielākas devas. Lietojot 500 mg/kg, nevēlamas blakusparādības nenovēroja, arī ilgstošas ārstēšanas gadījumā (500 mg/kg dienā no 7. līdz 21. dienai pēc dzimšanas).

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

*Kapsulas kodols*

Preželatinēta ciete (iegūta no kukurūzas cietes)

Povidons K-30

Kroskarmelozes nātrija sāls

Talks

Nātrija stearilfumarāts

*Kapsulas apvalks*

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

*Uzdrukas tinte*

Melnā tinte TEK SW 9008:

Šellaka

Propilēnglikols

Koncentrēts amonija šķīdums

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Kālija hidroksīds

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

Segosana 75 mg cietās kapsulas

3 gadi

Aptiekā pagatavotās suspensijas uzglabāšana

Uzglabāšanas laiks 10 dienas, uzglabājot temperatūrā līdz 25  °C.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30  °C.

Aptiekā pagatavotās suspensijas uzglabāšanas laiku skatīt 6.3. apakšpunktā.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PE/PVDH – Al blisteri.

Iepakojumam lielums 10 kapsulas.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ekstemporāla pagatavošana

*Kad oseltamivīra pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav pieejams*

Pediatriskajiem un pieaugušiem pacientiem, kuriem ir grūti norīt kapsulas vai vajadzīga mazāka deva, ieteicamais medikaments ir rūpnieciski ražots oseltamivīra pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (6 mg/ml). Ja rūpnieciski ražots oseltamivīra pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav pieejams, farmaceits var pagatavot suspensiju (6 mg/ml) no oseltamivīra kapsulām vai arī pacienti var pagatavot suspensiju no kapsulām mājās.

Priekšroka jādod aptiekā, nevis mājas apstākļos pagatavotām zālēm. Sīkāka informācija par zāļu pagatavošanu mājas apstākļos pieejama oseltamivīra kapsulu lietošanas instrukcijas sadaļā „Oseltamivīra šķidrās zāļu formas pagatavošana mājas apstākļos”.

Lai lietotu aptiekā pagatavotu suspensiju, kā arī lai pagatavotu zāles mājas apstākļos, nepieciešamas šļirces ar atbilstošu tilpumu un gradāciju. Abos gadījumos vēlams, lai uz šļircēm būtu vajadzīgā tilpuma iedaļas.

Pagatavošana aptiekā

**Aptiekā no kapsulām pagatavota 6 mg/ml suspensija**

*Pieaugušie, pusaudži, zīdaiņi un bērni no 1 gada vecuma, kas nevar norīt veselas kapsulas*

Šī procedūra apraksta 6 mg/ml suspensijas pagatavošanu, kas nodrošina vienu pacientu ar zāļu daudzumu, kas pietiekams 5 dienu ārstēšanas vai 10 dienu profilakses kursam. Pacientiem ar novājinātu imunitāti nepieciešamais ārstēšanas ilgums ir 10 dienas.

Farmaceits no oseltamivīra 75 mg kapsulām var pagatavot 6 mg/ml suspensiju, izmantojot ūdeni, kas satur 0,05 % masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots kā konservants.

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 rekomendēts tabulā zemāk. Lai paņemtu pareizu tilpumu līdz 10 devām (2 ņemšanas reizes, lai nodrošinātu dienas devu 5 dienām), pagatavošanā jāņem vērā kolonna, kurā norādīts mērījuma zudums.

Pacientiem ar novājinātu imunitāti aprēķiniet nepieciešamo un katram pacientam izsniedzamo suspensijas kopējo tilpumu, kas vajadzīgs 10 dienu ārstēšanas kursam. Nepieciešamais kopējais tilpums pacientiem ar novājinātu imunitāti ir norādīts tabulā zemāk un ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas. Lai paņemtu pareizu tilpumu līdz 20 devām (2 ņemšanas reizes, lai nodrošinātu dienas devu 10 dienām), pagatavošanā jāņem vērā kolonna, kurā norādīts mērījuma zudums.

**Aptiekā pagatavotās 6 mg/ml suspensijas tilpums atkarībā no pacienta ķermeņa masas, 5 dienu ārstēšanas vai 10 dienu profilakses kursam**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa**  **(kg)** | **Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no ķermeņa masas**  **(ml)**  **Mērījuma zudums nav ņemts vērā** | **Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no pacienta ķermeņa masas**  **(ml)**  **Mērījuma zudums ņemts vērā** |
| 10 kg līdz 15 kg | 50 ml | 60 ml vai 75 ml\* |
| > 15 kg līdz 23 kg | 75 ml | 90 ml vai 100 ml\* |
| > 23 kg līdz 40 kg | 100 ml | 125 ml |
| > 40 kg | 125 ml | 137,5 ml (vai 150 ml)\* |

\*Atkarībā no lietotās kapsulas stipruma.

**Aptiekā pagatavotās 6 mg/ml suspensijas tilpums atkarībā no pacienta ķermeņa masas, 10 dienu ārstēšanas kursam pacientiem ar novājinātu imunitāti**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa**  **(kg)** | **Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no ķermeņa masas**  **(ml)**  **Mērījuma zudums nav ņemts vērā** | **Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no pacienta ķermeņa masas**  **(ml)**  **Mērījuma zudums ņemts vērā** |
| 10 kg līdz 15 kg | 100 ml | 125 ml |
| > 15 kg līdz 23 kg | 150 ml | 187,5 ml |
| > 23 kg līdz 40 kg | 200 ml | 250 ml |
| > 40 kg | 250 ml | 300 ml |

Otrkārt, noskaidrojiet aptiekā pagatavojamās 6 mg/ml suspensijas kopējā tilpuma (aprēķināt augstāk norādītā tabulā) iegūšanai nepieciešamo kapsulu skaitu un suspensijas pamata (ūdens, kas satur 0,05% masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots kā konservants) daudzumu, kā norādīts tabulā zemāk:

**Aptiekā pagatavojamās 6 mg/ml suspensijas kopējā tilpuma iegūšanai nepieciešamais kapsulu skaits un šķīdinātāja daudzums (5 dienu ārstēšanai vai 10 dienu profilaksei)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pagatavojamās suspensijas kopējais tilpums** | **Nepieciešamais oseltamivīra kapsulu skaits**  **(mg oseltamivīra)** | | | **Nepieciešamais šķīdinātāja tilpums** |
| **75 mg** | **45 mg\*\*** | **30 mg\*\*\*** |
| 60 ml | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | 8 kapsulas (360 mg) | 12 kapsulas (360 mg) | 59,5 ml |
| 75 ml | 6 kapsulas  (450 mg) | 10 kapsulas  (450 mg) | 15 kapsulas  (450 mg) | 74 ml |
| 90 ml | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | 12 kapsulas  (540 mg) | 18 kapsulas  (540 mg) | 89 ml |
| 100 ml | 8 kapsulas  (600 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | 20 kapsulas  (600 mg) | 98,5 ml |
| 125 ml | 10 kapsulas  (750 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | 25 kapsulas (750 mg) | 123,5 ml |
| 137,5 ml | 11 kapsulas  (825 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | 1. ml |

\*Lai iegūtu nepieciešamās koncentrācijas suspensiju, neder šo stipruma kapsulu kombinācija, tādēļ lūdzam lietot cita stipruma kapsulas.

\*\*Suspensijas pagatavošanai lūdzam izmantot tirgū pašlaik pieejamo oseltamivīra 45 mg devu.

\*\*\* Suspensijas pagatavošanai lūdzam izmantot tirgū pašlaik pieejamo oseltamivīra 30 mg devu.

**Aptiekā pagatavojamās 6 mg/ml suspensijas kopējā tilpuma iegūšanai nepieciešamais kapsulu skaits un šķīdinātāja daudzums (10 dienu ārstēšanas kursam pacientiem ar novājinātu imunitāti)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pagatavojamās suspensijas kopējais tilpums** | **Nepieciešamais oseltamivīra kapsulu skaits**  **(mg oseltamivīra)** | | | **Nepieciešamais šķīdinātāja tilpums** |
|  |  |  |
| **75 mg** | **45 mg\*\*** | **30 mg\*\*\*** |
| 125 ml | 10 kapsulas  (750 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | 25 kapsulas (750 mg) | 123,5 ml |
| 187.5 ml | 15 kapsulas  (1120 mg) | 25 kapsulas  (1120 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | 185 ml |
| 250 ml | 20 kapsulas  (1500 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulu\* | 50 kapsulas  (1500 mg) | 246,5 ml |
| 300 ml | 24 kapsulas  (1800 mg) | 40 kapsulas  (1800 mg) | 60 kapsulas  (1800 mg) | 296 ml |

\*Lai iegūtu nepieciešamās koncentrācijas suspensiju, neder šo stipruma kapsulu kombinācija, tādēļ lūdzam lietot cita stipruma kapsulas.

\*\*Suspensijas pagatavošanai lūdzam izmantot tirgū pašlaik pieejamo oseltamivīra 45 mg devu.

\*\*\*Suspensijas pagatavošanai lūdzam izmantot tirgū pašlaik pieejamo oseltamivīra 30 mg devu.

Treškārt, pagatavojiet 6 mg/ml suspensiju no oseltamivīra kapsulām, ievērojot tālāk aprakstīto procedūru:

1. Piemērota lieluma stikla mērglāzē iepildiet nepieciešamo ūdens daudzumu, kuram par konservantu pievienots 0,05 % nātrija benzoāts.

2. Atveriet norādīto oseltamivīra kapsulu skaitu un katras kapsulas saturu ieberiet tieši konservantu saturošā ūdenī stikla mērglāzē.

3. Ar piemērotu maisīšanas ierīci, maisiet šķīdumu 2 minūtes.

(Piezīme: aktīvā viela oseltamivīra fosfāts viegli šķīst ūdenī. Suspensiju veido dažas oseltamivīra kapsulu palīgvielas, kas nav šķīstošas)

4. Pārnesiet iegūto suspensiju dzintarkrāsas stikla vai dzintarkrāsas polietilēntereftalāta (PET) pudelē. Lai novērstu suspensijas zudumu, varat izmantot piltuvi.

5. Noslēdziet pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu.

6. Uz pudeles uzlīmējiet papilu etiķeti "Pirms lietošanas viegli saskalot".

(Piezīme: šī aptiekā pagatavotā suspensija pirms lietošanas ir viegli jāsaskalo, lai mazinātu noslieci saistīt gaisu)

7. Informējiet vecākus vai aprūpes sniedzēju, ka neizlietotās zāles un materiāli pēc terapijas pabeigšanas ir jāiznīcina. Ieteicams šo informāciju vai nu pielīmēt pie pudeles ar papildu etiķeti, vai atzīmēt to aptiekas instrukcijām etiķetē.

8. Uz etiķetes norādiet atbilstošu derīguma termiņu, saskaņā ar uzglabāšanas nosacījumiem (skatīt 6.3. apakšpunktā).

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

**No oseltamivīra kapsulām aptiekā pagatavotas 6 mg/ml suspensijas dozēšana pacientiem no 1 gada vecuma**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa (kg)** | **Deva**  **(mg)** | **Vienas devas tilpums**  **6 mg/ml** | **Terapijas deva**  **(5 dienas)** | **Terapijas deva**  **(10 dienu\*)**  **pacientiem ar novājinātu imunitāti** | **Profilaktiska deva**  **(10 dienu)** |
| 10 kg līdz 15 kg | 30 mg | 5 ml | 5 ml divas reizes dienā | 5 ml divas reizes dienā | 5 ml vienu reizi dienā |
| > 15 kg līdz 23 kg | 45 mg | 7,5 ml | 7,5 ml divas reizes dienā | 7,5 ml divas reizes dienā | 7,5 ml vienu reizi dienā |
| > 23 kg līdz 40 kg | 60 mg | 10 ml | 10 ml divas reizes dienā | 10 ml divas reizes dienā | 10 ml vienu reizi dienā |
| > 40 kg | 75 mg | 12,5 ml | 12,5 ml divas reizes dienā | 12,5 ml divas reizes dienā | 12,5 ml vienu reizi dienā |

\*Ieteicamais ārstēšanas ilgums bērniem (≥1 gadu veciem) ar novājinātu imunitāti ir 10 dienas. Vairāk informācijas skatīt sadaļā Īpašas pacientu grupas, Pacienti ar novājinātu imunitāti.

Izsniedziet aptiekā pagatavoto suspensiju, pievienojot graduētu šļirci iekšķīgai suspensijas ievadīšanai maza tilpuma nomērīšanai. Ja iespējams, katram pacientam uz šļirces iekšķīgai suspensijas ievadīšanai atzīmējiet vai izceliet iedaļu, kas atbilst šī pacienta devai (atbilstoši augstāk sniegtajai dozēšanas tabulai).

Aprūpētājam vajadzīgā deva jāsamaisa ar tādu pašu daudzumu salda, šķidra ēdiena, piemēram, cukurūdeni, šokolādes sīrupu, ķiršu sīrupu, deserta garnējumu (piemēram, karameļu vai īrisu mērce), lai maskētu rūgto garšu.

*Zīdaiņi līdz 1 gada vecumam*

Šī procedūra apraksta 6 mg/ml suspensijas pagatavošanu, kas ļauj nodrošināt vienu pacientu ar zāļu daudzumu, kas pietiekams 5 dienu ārstēšanas vai 10 dienu profilakses kursam. Pacientiem ar novājinātu imunitāti nepieciešamais ārstēšanas ilgums ir 10 dienas.

Farmaceits no oseltamivīra 30 mg, 45 mg vai 75 mg kapsulām var pagatavot 6 mg/ml suspensiju, izmantojot ūdeni, kas satur 0,05 % masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots kā konservants.

Pirmkārt, aprēķiniet nepieciešamo un katram pacientam izsniedzamo suspensijas kopējo tilpumu.

Nepieciešamais kopējais tilpums atkarīgs no pacienta ķermeņa masas kā rekomendēts zemāk esošajā tabulā. Lai paņemtu pareizu tilpumu līdz 10 devām (2 ņemšanas reizes, lai nodrošinātu dienas devu 5 dienām), pagatavošanā jāņem vērā kolonna, kurā norādīts mērījuma zudums.

Pacientiem ar novājinātu imunitāti aprēķiniet nepieciešamo un katram pacientam izsniedzamo suspensijas kopējo tilpumu, kas vajadzīgs 10 dienu ārstēšanas kursam. Nepieciešamais kopējais tilpums pacientiem ar novājinātu imunitāti ir norādīts tabulā zemāk un ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas. Lai paņemtu pareizu tilpumu līdz 20 devām (2 ņemšanas reizes, lai nodrošinātu dienas devu 10 dienām), pagatavošanā jāņem vērā kolonna, kurā norādīts mērījuma zudums.

**Aptiekā pagatavotās 6 mg/ml suspensijas kopējā tilpuma pagatavošana atkarībā no pacienta ķermeņa masas (5 dienu ārstēšanai vai 10 dienu profilaksei)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa**  **(kg)** | **Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no ķermeņa masas**  **(ml)**  **Mērījuma zudums nav ņemts vērā** | **Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no ķermeņa masas**  **(ml)**  **Mērījuma zudums ņemts vērā** |
| ≤ 7 kg | līdz 40 ml | 50 ml |
| > 7 kg līdz 10 kg | 50 ml | 60 ml vai 75 ml\* |

\*Atkarībā no lietotās kapsulas stipruma.

**Aptiekā pagatavotās 6 mg/ml suspensijas kopējā tilpuma pagatavošana atkarībā no pacienta ķermeņa masas (10 dienu ārstēšanas kursam pacientiem ar novājinātu imunitāti)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa**  **(kg)** | **Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no ķermeņa masas**  **(ml)**  **Mērījuma zudums nav ņemts vērā** | **Kopējais suspensijas tilpums atkarībā no ķermeņa masas**  **(ml)**  **Mērījuma zudums ņemts vērā** |
| ≤ 7 kg | līdz 80 ml | 100 ml |
| > 7 kg līdz 10 kg | 100 ml | 125 ml |

Otrkārt, noskaidrojiet aptiekā pagatavojamās 6 mg/ml suspensijas pagatavošanai nepieciešamo kapsulu skaitu un šķīdinātāja (ūdens, kas satur 0,05 % masas/tilpuma attiecības nātrija benzoāta, kas pievienots kā konservants) daudzumu, kāds nepieciešams kopējā tilpuma iegūšanai (aprēķina pēc augstāk sniegtās tabulas), kā norādīts zemāk esošajā tabulā.

**Aptiekā pagatavotās 6 mg/ml suspensijas kopējā tilpuma iegūšanai nepieciešamais kapsulu skaits un pamata daudzums (5 dienu ārstēšanai vai 10 dienu profilaksei)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pagatavojamās suspensijas kopējais tilpums** | **Nepieciešamais oseltamivīra kapsulu skaits**  **(mg oseltamivīra)** | | | **Nepieciešamais šķīdinātāja daudzums** |
| **75 mg** | **45 mg\*\*** | **30 mg\*\*\*** |
| 50 ml | 4 kapsulas (300 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulas\* | 10 kapsulas (300 mg) | 49,5 ml |
| 60 ml | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulas\* | 8 kapsulas  (360 mg) | 12 kapsulas (360 mg) | 59,5 ml |
| 75 ml | 6 kapsulas (450 mg) | 10 kapsulas  (450 mg) | 15 kapsulas (450 mg) | 74 ml |

\*Lai iegūtu nepieciešamās koncentrācijas suspensiju, neder šo stipruma kapsulu kombinācija, tādēļ lūdzam lietot cita stipruma kapsulas.

\*\*Suspensijas pagatavošanai lūdzam izmantot tirgū pašlaik pieejamo oseltamivīra 45 mg devu.

\*\*\*Suspensijas pagatavošanai lūdzam izmantot tirgū pašlaik pieejamo oseltamivīra 30 mg devu.

**Aptiekā pagatavotās 6 mg/ml suspensijas kopējā tilpuma iegūšanai nepieciešamais kapsulu skaits un šķīdinātāja daudzums (10 dienu ārstēšanas kursam pacientiem ar novājinātu imunitāti)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Pagatavojamās suspensijas kopējais tilpums** | **Nepieciešamais oseltamivīra kapsulu skaits**  **(mg oseltamivīra)** | | | **Nepieciešamais šķīdinātāja daudzums** |
| **75 mg** | **45 mg\*\*** | **30 mg\*\*\*** |
| 100 ml | 8 kapsulas (600 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulas\* | 20 kapsulas (600 mg) | 98,5 ml |
| 125 ml | 10 capsules  (750 mg) | Lūdzam lietot cita stipruma kapsulas\* | 25 kapsulas (750 mg) | 123,5 ml |

\*Lai iegūtu nepieciešamās koncentrācijas suspensiju, neder šo stipruma kapsulu kombinācija, tādēļ lūdzam lietot cita stipruma kapsulas.

\*\*Suspensijas pagatavošanai lūdzam izmantot tirgū pašlaik pieejamo oseltamivīra 45 mg devu.

\*\*\*Suspensijas pagatavošanai lūdzam izmantot tirgū pašlaik pieejamo oseltamivīra 30 mg devu.

Treškārt, pagatavojiet 6 mg/ml suspensiju no oseltamivīra kapsulām, ievērojot tālāk aprakstīto procedūru:

1. Piemērota lieluma stikla mērglāzē iepildiet nepieciešamo ūdens daudzumu, kuram par konservantu pievienots 0,05 % nātrija benzoāts.

2. Atveriet norādīto oseltamivīra kapsulu skaitu un katras kapsulas saturu ieberiet tieši konservantu saturošā ūdenī stikla mērglāzē.

3. Ar piemērotu maisīšanas ierīci, maisiet šķīdumu 2 minūtes.

(Piezīme: aktīvā viela oseltamivīra fosfāts viegli šķīst ūdenī. Suspensiju veido dažas oseltamivīra kapsulu palīgvielas, kas nav šķīstošas)

4. Pārnesiet iegūto suspensiju dzintarkrāsas stikla vai dzintarkrāsas polietilēntereftalāta (PET) pudelē. Lai novērstu suspensijas zudumu, varat izmantot piltuvi.

5. Noslēdziet pudeli ar bērniem neatveramu vāciņu.

6. Uz pudeles uzlīmējiet papildu etiķeti "Pirms lietošanas viegli saskalot".

(Piezīme: šī aptiekā pagatavotā suspensija pirms lietošanas ir viegli jāsaskalo, lai mazinātu noslieci saistīt gaisu)

7. Informējiet vecākus vai aprūpes sniedzēju, ka neizlietotās zāles un materiāli pēc terapijas pabeigšanas ir jāiznīcina. Ieteicams šo informāciju vai nu pielīmēt pie pudeles ar papildu etiķeti, vai atzīmēt to aptiekas instrukcijām etiķetē.

8. Uz etiķetes norādiet atbilstošu derīguma termiņu, saskaņā ar uzglabāšanas nosacījumiem (skatīt 6.3. apakšpunktā).

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

**No oseltamivīra kapsulām aptiekā pagatavotas 6 mg/ml suspensijas dozēšana zīdaiņiem vecumā līdz 1 gadam**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ķermeņa masa (noapaļojot līdz tuvākajiem 0,5 kg)** | **Deva**  **(mg)** | **Devas tilpums**  **(6 mg/ml)** | **Terapeitiskā deva**  **(5** **dienām)** | **Terapeitiskā deva**  **(10 dienām\*)**  **Pacientiem ar novājinātu imunitāti** | **Profilaktiskā deva**  **(10 dienām)** | **Izmantojamā dozatora lielums**  **(ar 0,1 ml iedaļām)** |
| 3 kg | 9 mg | 1,5 ml | 1,5 ml divas reizes dienā | 1,5 ml divas reizes dienā | 1,5 ml vienu reizi dienā | 2,0 ml vai 3,0 ml |
| 3,5 kg | 10,5 mg | 1,8 ml | 1,8 ml divas reizes dienā | 1,8 ml divas reizes dienā | 1,8 ml vienu reizi dienā | 2,0 ml vai 3,0 ml |
| 4 kg | 12 mg | 2,0 ml | 2,0 ml divas reizes dienā | 2,0 ml divas reizes dienā | 2,0 ml vienu reizi dienā | 3,0 ml |
| 4,5 kg | 13,5 mg | 2,3 ml | 2,3 ml divas reizes dienā | 2,3 ml divas reizes dienā | 2,3 ml vienu reizi dienā | 3,0 ml |
| 5 kg | 15 mg | 2,5 ml | 2,5 ml divas reizes dienā | 2,5 ml divas reizes dienā | 2,5 ml vienu reizi dienā | 3,0 ml |
| 5,5 kg | 16,5 mg | 2,8 ml | 2,8 ml divas reizes dienā | 2,8 ml divas reizes dienā | 2,8 ml vienu reizi dienā | 3,0 ml |
| 6 kg | 18 mg | 3,0 ml | 3,0 ml divas reizes dienā | 3,0 ml divas reizes dienā | 3,0 ml vienu reizi dienā | 3,0 ml (vai 5,0 ml) |
| 6,5 kg | 19,5 mg | 3,3 ml | 3,3 ml divas reizes dienā | 3,3 ml divas reizes dienā | 3,3 ml vienu reizi dienā | 5,0 ml |
| 7 kg | 21 mg | 3,5 ml | 3,5 ml divas reizes dienā | 3,5 ml divas reizes dienā | 3,5 ml vienu reizi dienā | 5,0 ml |
| 7,5 kg | 22,5 mg | 3,8 ml | 3,8 ml divas reizes dienā | 3,8 ml divas reizes dienā | 3,8 ml vienu reizi dienā | 5,0 ml |
| 8 kg | 24 mg | 4,0 ml | 4,0 ml divas reizes dienā | 4,0 ml divas reizes dienā | 4,0 ml vienu reizi dienā | 5,0 ml |
| 8,5 kg | 25,5 mg | 4,3 ml | 4,3 ml divas reizes dienā | 4,3 ml divas reizes dienā | 4,3 ml vienu reizi dienā | 5,0 ml |
| 9 kg | 27 mg | 4,5 ml | 4,5 ml divas reizes dienā | 4,5 ml divas reizes dienā | 4,5 ml vienu reizi dienā | 5,0 ml |
| 9,5 kg | 28,5 mg | 4,8 ml | 4,8 ml divas reizes dienā | 4,8 ml divas reizes dienā | 4,8 ml vienu reizi dienā | 5,0 ml |
| 10 kg | 30 mg | 5,0 ml | 5,0 ml divas reizes dienā | 5,0 ml divas reizes dienā | 5,0 ml vienu reizi dienā | 5,0 ml |

\*Ieteicamais ārstēšanas ilgums zīdaiņiem (0-12 mēnešus veciem) ar novājinātu imunitāti ir 10 dienas. Vairāk informācijas skatīt sadaļā Īpašas pacientu grupas, Pacienti ar novājinātu imunitāti.

Izsniedziet aptiekā pagatavoto suspensiju, pievienojot graduētu šļirci iekšķīgai suspensijas ievadīšanai maza tilpuma nomērīšanai. Ja iespējams, katram pacientam uz šļirces iekšķīgai suspensijas ievadīšanai atzīmējiet vai izceliet iedaļu, kas atbilst šī pacienta devai (atbilstoši augstāk sniegtajai dozēšanas tabulai).

Aprūpētājam vajadzīgā deva jāsamaisa ar tādu pašu daudzumu salda, šķidra ēdiena, piemēram, cukurūdeni, šokolādes sīrupu, ķiršu sīrupu, deserta garnējumu (piemēram, karameļu vai īrisu mērce), lai maskētu rūgto garšu.

Pagatavošana mājās

Ja rūpnieciski ražots oseltamivīra pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav pieejamas, jālieto no oseltamivīra kapsulām aptiekā pagatavota suspensija (sīkākus norādījumus skatīt iepriekš). Ja rūpnieciski ražots oseltamivīra pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai nav pieejams un nav iespējams suspensiju pagatavot arī aptiekā, oseltamivīra suspensiju var pagatavot mājas apstākļos.

Ja pieejamas atbilstošas devas kapsulas, kas nepieciešamas devas pagatavošanai, devu paņem, atverot kapsulu un tās saturu iemaisot ne vairāk kā vienā tējkarotē ar piemērotu saldinātu uztura produktu. Rūgto garšu var maskēt šādi produkti: cukurūdens, šokolādes sīrups, ķiršu sīrups, deserta garnējums (karameļu vai īrisu mērce). Maisījums jāsamaisa un viss daudzums jādod pacientam. Maisījums jānorij uzreiz pēc tā pagatavošanas.

Ja pieejamas tikai 75 mg kapsulas, bet vajadzīgas 30 mg vai 45 mg devas, oseltamivīra suspensijas pagatavošanā jāveic papildu darbības. Sīkāku informāciju skatīt oseltamivīra kapsulu lietošanas instrukcijas sadaļā „Oseltamivīra šķidrās zāļu formas pagatavošana mājas apstākļos”.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praha 10

Čehija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Reģ. nr.:

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: GGGG. DD. mēnesis

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

06/2021