

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2020 ж. 17 мамырда
№ N028974 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Тамифлю, 75 мг, капсулалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Осельтамивир

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір капсуланың құрамында

белсенді зат - 98,50 осельтамивир фосфаты (осельтамивирге баламалы)
(75.00),

Қосымша заттардың толық тізімін б.1. тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Капсулалар

Сұр түсті мөлдір емес корпусы және ашық-сары түсті мөлдір емес қақпақшасы, корпусында көкшіл түсті «ROCHE» және қақпақшасында «75 mg» таңбасы бар, өлшемі №2, қатты желатинді капсулалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Тұмауды емдеу үшін

Тамифлю препараты тұмаудың өршуі кезінде тұмауға тән симптомдар байқалған шала туған нәрестелерді қоса, балалар мен ересектерді емдеу үшін қолданылады. Егер емдеу симптомдар пайда болғаннан кейінгі алғашқы екі күн ішінде басталса, препараттың емдік әсерімен қамтамасыз ете алатындығы дәлелденген.

Тұмаудың профилактикасы үшін

- 1 жас шамасындағы және одан үлкен балаларда ауру өршіген кезде тұмау диагнозы клиникалық тұрғыдан расталған науқаспен қарым-қатынастан кейінгі профилактика үшін.

- Тамифлю препаратын тұмау профилактикасы үшін қолданудың тиісінше тәртібі әрбір нақты жағдайда, нақты ахуалға және профилактикалық қорғанысты қажет ететін популяцияның сипаттамаларына байланысты белгіленеді. Жекелеген жағдайларда (мысалы, егер вирустың айналымдағы штаммы мен вакцина құрамындағы штамм сәйкес келмесе немесе пандемия жағдайында) 1 жас шамасындағы және одан үлкен кейбір балаларға маусымдық профилактикасын тағайындау мүмкіндігін қарастыруға болады.
- Тамифлю препараты 1 жасқа дейінгі балаларда тұмау пандемиясы кезінде қарым-қатынастан кейінгі тұмау профилактикасы үшін қолданылады (5.2 тармағын қараңыз).

Тамифлю препараты вакцинацияны алмастыра алмайды.

Тұмауды емдеу және профилактикасы үшін вирусқа қарсы препараттарды қолдану ресми нұсқаулардың негізінде жүргізілуі тиіс. Тұмауды емдеу және профилактикасы үшін осельтамивирді пайдалану жөніндегі шешім вирустың айналымдағы штамдарының белгілі сипаттамаларын, әр маусым үшін дәріге сезімталдықты және аурудың түрлі географиялық аймақтар мен пациенттер популяцияларында тигізетін әсері туралы қолда бар ақпаратты ескере отырып қабылдануы тиіс (5.1 тармағын қараңыз).

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Қандай-да бір себептермен капсулаларды жұта алмайтын, немесе препараттың азғантай дозалары қажет болатын ересектер мен балаларға, ішуге арналған суспензия түріндегі (6 мг/мл) Тамифлю препаратын қабылдау ұсынылады (6.6 «Суспензияны экстемпоральді дайындау» тармағын қараңыз).

Ересектер және 13 жас шамасындағы және одан үлкен жасөспірімдер

Емі: Осельтамивирдің ересектер мен жасөспірімдер (13-17 жас) үшін ұсынылатын пероральді дозасы: 5 күн бойы тәулігіне екі рет 75 мг.

Дене салмағы	5 күн бойы ұсынылатын дозасы
> 40 кг	тәулігіне екі рет 75 мг

Емдеуді тұмау симптомдары туындағаннан кейінгі алғашқы екі күн ішінде барынша тезірек бастау керек.

Қарым-қатынастан кейінгі профилактика: Инфекция жұқтырған науқаспен жақын қарым-қатынастан кейін ересектер мен жасөспірімдер (13-17 жас) үшін ұсынылатын профилактикалық дозасы: 10 күн бойы тәулігіне бір рет 75 мг осельтамивир.

Дене салмағы	10 күн бойы ұсынылатын дозасы
> 40 кг	тәулігіне бір рет 75 мг

Емдеуді инфекция жұқтырған науқаспен қарым-қатынастан кейінгі алғашқы екі күн ішінде барынша тезірек бастау керек.

Тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика: Тұмау өршіген кезде ұсынылатын профилактикалық дозасы: ең көбі 6 апта бойы тәулігіне бір рет 75 мг осельтамивир.

Балалар

1-12 жас шамасындағы балалар

1 жас шамасындағы және одан үлкен балаларды емдеу және профилактика үшін Тамифлю 75 мг капсулаларын және ішуге арналған (6 мг/мл) суспензияны пайдалануға болады (6.6 «Суспензияны экстемпоральді дайындау» тармағын қараңыз).

Емі: Кішкентай және ортаңғы жастағы (1 жас шамасындағы және одан үлкен) балаларды емдеу үшін, баланың салмағына байланысты келесі дозалау режимдерін пайдалану ұсынылады:

Дене салмағы	5 күн бойы ұсынылатын дозасы
10 - 15 кг	тәулігіне бір рет 30 мг
> 15 кг - 23 кг дейін	тәулігіне бір рет 45 мг
> 23 кг - 40 кг дейін	тәулігіне бір рет 60 мг
>40 кг	тәулігіне бір рет 75 мг

Емдеуді тұмау симптомдары туындағаннан кейінгі алғашқы екі күн ішінде барынша тезірек бастау керек.

Қарым-қатынастан кейінгі профилактика: Тамифлю препаратының науқаспен қарым-қатынастан кейін ұсынылатын дозасы:

Дене салмағы	10 күн бойы ұсынылатын дозасы
10 - 15 кг	тәулігіне бір рет 30 мг
> 15 кг - 23 кг дейін	тәулігіне бір рет 45 мг
> 23 кг - 40 кг дейін	тәулігіне бір рет 60 мг
> 40 кг	тәулігіне бір рет 75 мг

Тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика: Тұмау эпидемиясы кезінде препараттың 12 жасқа дейінгі балаларда профилактикалық мақсатта қолданылуын зерттеулер жүргізілген жоқ.

0 – 12 айлық сәбилер

Емі: 0-12 айлық сәбилерді емдеу үшін ұсынылатын дозасы: 3 мг/кг тәулігіне екі рет. Дозалау жөніндегі нұсқаулар осельтамивирдің фармакокинетикасы мен қауіпсіздігін зерттеулердің нәтижелеріне негізделген, оларға сәйкес, аталған жас шамасындағы балаларға арналған 3 мг/кг дозасы ізашар дәрі мен белсенді метаболитінің плазмадағы, болжамды түрде клиникалық тұрғыдан тиімді болып табылуы және балалар мен ересектеу жасөспірімдерде байқалған бейінімен салыстырымды қауіпсіздік бейінін қамтамасыз етуі мүмкін концентрацияларын алуға мүмкіндік береді (5.2

тармағын қараңыз). 0-12 айлық сәбилерді емдеу үшін келесі дозалау режимін пайдалану ұсынылады:

Дене салмағы*	5 күн бойы ұсынылатын дозасы
3 кг	тәулігіне екі рет 9 мг
4 кг	тәулігіне екі рет 12 мг
5 кг	тәулігіне екі рет 15 мг
6 кг	тәулігіне екі рет 18 мг
7 кг	тәулігіне екі рет 21 мг
8 кг	тәулігіне екі рет 24 мг
9 кг	тәулігіне екі рет 27 мг
10 кг	тәулігіне екі рет 30 мг

* Бұл кестеде аталған популяция үшін дене салмағының барлық ықтимал нұсқалары болмауы мүмкін. 1 жасқа дейінгі барлық пациенттер үшін дозасы кг дене салмағына 3 мг арақатынасынан анықталуы тиіс.

Емдеуді тұмау симптомдары туындағаннан кейінгі алғашқы екі күн ішінде барынша тезірек бастау керек.

Жоғарыда келтірілген нұсқаулардың шала туған (ұрықтанғаннан кейінгі мерзімі <36 апта) сәбилерге қатысы жоқ. Ондай балаларға физиологиялық функцияларының жетілмегендігі себепті басқа дозалау режимі қажет болуы мүмкіндігін ескере келе, пациенттердің бұл популяциясы үшін деректер көлемі жеткіліксіз.

Қарым-қатынастан кейінгі профилактика: Тұмау өршіген кезде 1 жасқа дейінгі балаларда ұсынылатын профилактикалық дозасы: тұмауды емдеу үшін пайдаланылатын тәуліктік дозасының жартысы. Дозалау жөніндегі нұсқаулар 0-12 айлық сәбилерден, 1 жастан асқан балалардан және ересектерден алынған клиникалық деректерге негізделген, соларға сәйкес, тұмауды емдеу үшін пайдаланылатын тәуліктік дозасының жартысына баламалы профилактикалық дозасы тұмау клиникалық тұрғыдан профилактикасы үшін тиімді болып табылады. 0-12 айлық сәбилер үшін баланың дене салмағына қарай есептелетін профилактикалық дозалау режимі ұсынылады:

Жас шамасы	10 күн бойы ұсынылатын дозасы
0 - 12 ай	тәулігіне бір рет 3 мг/кг

Жоғарыда келтірілген нұсқаулардың шала туған (ұрықтанғаннан кейінгі мерзімі <36 апта) сәбилерге қатысы жоқ. Ондай балаларға физиологиялық функцияларының жетілмегендігі себепті басқа дозалау режимі қажет болуы мүмкіндігін ескере келе, пациенттердің бұл популяциясы үшін деректер көлемі жеткіліксіз.

Тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика: Тұмау эпидемиясы кезінде препараттың 0-12 айлық балаларда профилактикалық мақсатта қолданылуын зерттеулер жүргізілген жоқ.

Суспензияны бір рет дайындау жөніндегі нұсқаулар 6.6 тармағында келтірілген.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде тұмауды емдеу және профилактикасы кезінде препараттың дозасын түзету қажет емес. Балалар жасындағы, бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілген жоқ.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Тұмауды емдеу: Бүйректің ауырлығы орташа және жоғары дәрежелі жеткіліксіздігі бар ересектер мен жасөспірімдер (13-17 жас) үшін препараттың дозасын төмендету ұсынылады. Келесі кестеде аталған пациенттерде дозасын түзету жөніндегі нұсқаулар берілген.

Креатинин клиренсі	Ұсынылатын дозасы (емдеу)
>60 (мл/мин)	тәулігіне екі рет 75 мг
>30 - 60 (мл/мин)	тәулігіне екі рет 30 мг (суспензия)
>10 - 30 (мл/мин)	тәулігіне бір рет 30 мг (суспензия)
≤10 (мл/мин)	Ұсынылмайды (деректер жоқ)
Гемодиализ жүргізілетін пациенттер	әрбір екінші гемодиализ сеансынан кейін 30 мг
Перитонеальді диализ жүргізілетін пациенттер*	30 мг (суспензия) – бір реттік дозасы

* Деректер ұзақмерзімді амбулаториялық перитонеальді диализ (ҰАПД) жүргізілетін пациенттер қатысқан зерттеулерден алынған; автоматты перитонеальді диализ (АПД) режимін пайдаланғанда осельтамивир карбоксилатының клиренсі жоғарылайды деп күтіледі. Егер нефрологтың пікірінше бұл қажет болса, емдеу режимін ҰАПД-ден АПД-ге өзгертуге болады.

Тұмау профилактикасы: келесі кестеде бүйректің орташа және ауыр жеткіліксіздігі бар ересектер мен жасөспірімдердегі (13-17 жас) тұмау профилактикасы кезінде препараттың дозасын түзету жөніндегі нұсқаулар берілген.

Креатинин клиренсі	Ұсынылатын дозасы (профилактика)
>60 (мл/мин)	тәулігіне екі рет 75 мг
>30 - 60 (мл/мин)	тәулігіне бір рет 30 мг (суспензия)
>10 - 30 (мл/мин)	күнара 30 мг (суспензия)
≤10 (мл/мин)	Ұсынылмайды (деректер жоқ)

Гемодиализ жүргізілетін пациенттер	әрбір екінші гемодиализ сеансынан кейін 30 мг
Перитонеальді диализ жүргізілетін пациенттер *	аптасына бір рет 30 мг (суспензия)

* Деректер ұзақмерзімді амбулаториялық перитонеальді диализ (ҰАПД) жүргізілетін пациенттер қатысқан зерттеулерден алынған; автоматты перитонеальді диализ (АПД) режимін пайдаланғанда осельтамивир карбоксилатының клиренсі жоғарылайды деп күтіледі. Егер нефрологтың пікірінше бұл қажет болса, емдеу режимін ҰАПД-ден АПД-ге өзгертуге болады.

Тамифлю препаратын бүйрек жеткіліксіздігі бар емшектегі балалар мен кішкентай балаларда (12 жасқа дейінгі) пайдалану жөніндегі клиникалық деректер жеткіліксіз. Осыған байланысты, пациенттердің аталған тобындағы дозалары жөнінде нұсқаулар жоқ.

Егде жастағылар

Пациентте бүйрек жеткіліксіздігінің орташа немесе ауыр дәрежесінің белгілері болған жадайлардан басқасында, дозасын түзету қажет емес.

Иммунитеті әлсіреген пациенттер

Емі: ересектерге ұсынылатын дозасы 10 күн бойы тәулігіне 2 рет 75 мг құрайды (4.4, 4.8 және 5.1 тармақтарын қараңыз). Емдеуді тұмау симптомдары туындағаннан кейінгі алғашқы екі күн ішінде барынша тезірек бастау керек.

Маусымдық профилактика: иммунитеті әлсіреген пациенттерде 12 аптаға дейін созылатын ұзақмерзімді маусымдық профилактика бағаланды (4.4, 4.8 және 5.1 тармақтарын қараңыз).

Қолдану тәсілі

Препарат ішке қабылдауға арналған.

Капсулаларды жұта алмайтын пациенттерге ішуге арналған суспензия (6 мг/мл) түріндегі Тамифлю препаратының сәйкесінше дозаларын тағайындауға болады (6.6 «Суспензияны экстемпоральді дайындау» тармағын қараңыз).

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

Осельтамивирге немесе 6.1 тармағында көрсетілген кез келген қосымша затқа аса жоғары сезімталдық

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Осельтамивир тек тұмау вирусынан туындаған ауруға қатысты тиімді.

Осельтамивирдің басқа агенттерден туындаған ауруларды емдеудегі тиімділігі туралы деректер жоқ (5.1 тармағын қараңыз).

Тамифлю препаратын қолдану вакцинациялаудың орнын алмастыра алмайды. Тамифлю препаратын пайдалану пациенттердің жыл сайын тұмауға қарсы вакцинациялауды жүргізу кезінде бағалануына әсер етпеуі тиіс. Тұмаудан қорғаныс тек Тамифлю препараты қолданылып жүрген кезеңде ғана жалғасады. Препаратты тек тұмауды емдеу және

профилактикасы үшін ғана және егер, эпидемиологиялық деректер тұмау вирусының жалпы популяцияда айналымда бар екендігін көрсетсе ғана пайдалану керек. Тұмау вирусының айналымдағы штамдарының осельтамивирге сезімталдығы аса ауытқымалы болуы мүмкін (5.1 тармағын қараңыз). Сол себепті, препаратты тағайындаған кезде айналымдағы вирустың осельтамивирге сезімталдығы жөніндегі ең соңғы қолжетімді ақпаратты ескеру керек.

Қатар жүретін ауыр аурулар

Айтарлықтай ауыр қатар жүретін ауруы немесе ауруханаға жатқызуды қажет ететін тұрақсыз жай-күйі бар пациенттерде осельтамивирді қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі жөнінде деректер жоқ.

Иммунитеті әлсіреген пациенттер

Иммунитеті әлсіреген пациенттерде осельтамивирдің тұмауды емдеу және профилактикасы кезіндегі тиімділігі нақты анықталмаған. Алайда, иммунитеті әлсіреген ересек пациенттерде тұмауды емдеуді 10 күн бойы жүргізу керек, өйткені, препараттың азғантайлау емдеу курсы кезінде қолданылуы зерттелмеген (5.1 тармағын қараңыз).

Жүректің және тыныс мүшелерінің аурулары

Жүректің және/немесе тыныс мүшелерінің созылмалы аурулары бар пациенттерде осельтамивирдің тұмауды емдеу немесе профилактикасы кезіндегі тиімділігі анықталмаған. Аталған популяцияларда асқынулардың туындау жиілігі осельтамивирмен емделген топ пен плацебо тобындағы пациенттермен салыстырымды болды (5.1 тармағын қараңыз).

Балалар

Шала туған (постконцептуальді мерзімі <36 апта) балалардағы дозасын анықтау үшін деректер жоқ.

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі

Бүйрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесі бар ересек пациенттер мен жасөспірімдерде (13-17 жас) тұмауды емдеу және профилактикасы кезінде дозасын түзету ұсынылады. Бүйрек жеткіліксіздігі бар сәбилер мен балаларда (1 жас шамасындағы және одан үлкен) дозасын түзету үшін клиникалық деректер жеткіліксіз, сондықтан, пациенттердің осы санаты үшін дозалау режимін анықтау мүмкін болмай отыр (4.2 және 5.2 тармақтарын қараңыз).

Психоневрологиялық бұзылулар

Тамифлю препаратын қабылдаған пациенттерде (негізінен, балалар мен жасөспірімдерде) психоневрологиялық бұзылулар тіркелген. Ондай психоневрологиялық бұзылулар тұмауға шалдыққан, Тамифлю препаратын қабылдамаған пациенттерде де білінген.

Пациенттерді мінез-құлқында өзгерістердің бар-жоқтығына қатысты мұқият мониторингілеу керек, емді жалғастырудың қаупі мен пайдасы әр пациент үшін жеке-жеке бағалануы тиіс (4.8 тармағын қараңыз).

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесуінің басқа түрлері

Осельтамивирдің ақуыздармен байланысу дәрежесінің төмендігі және СҮР450 изоферменті мен глюкуронидазалар жүйесіне тәуелсіз метаболизмі (5.2 тармағын қараңыз) сияқты фармакокинетикалық қасиеттері, аталған механизмдер бойынша клиникалық тұрғыдан елеулі өзара әрекеттесулері бар деп шамалауға негіз бола алмайды.

Пробенецид

Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде пробенецидпен бір мезгілде қолданғанда дозасын түзету қажет емес. Бүйректегі аниондық өзекшелік секрецияның күшті тежегіші пробенецидпен бір мезгілде қолдану осельтамивирдің белсенді метаболиті экспозициясының ~2 есе жоғарылауына алып келеді.

Амоксициллин

Осельтамивир мен амоксициллин (осельтамивир сияқты жолмен шығарылатын) арасында өзара кинетикалық әрекеттестік жоқ. Осельтамивирдің бүйрек арқылы шығарылу үшін бәсекелестігі аз деп шамаланады.

Бүйректік экскрециясы

Осы сияқты препараттардың көпшілігі үшін қауіпсіздік қорын, осельтамивирдің белсенді метаболитінің шығарылу жолдарын (шумақтық сүзіліс және аниондық өзекшелік секреция), сондай-ақ, аталған жолдардың әрқайсысының шығаруға қабілеттілігін ескере келе, дәрілер арасында өзекшелік секреция үшін бәсекелестікпен байланысты, клиникалық тұрғыдан елеулі өзара әрекеттесулер ықтималдығы аз. Алайда, осельтамивирді емдік ауқымы тар препараттармен (мысалы, хлорпропамид, метотрексат, бутадиион) біріктіріп қолданғанда сақ болу қажет.

Қосымша ақпарат

Парацетамолмен, ацетилсалицил қышқылымен, циметидинмен, антацидтік дәрілермен (магний және алюминий гидроксиді, кальций карбонаты), римантадинмен немесе варфаринмен (тұмау вирусын жұқтырмаған, варфаринге тұрақтандырылған пациенттерде) бір мезгілде қабылдағанда осельтамивирмен немесе оның негізгі метаболитімен арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесулері анықталған жоқ.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Тұмауға шалдығу жүктілік ағымының қолайсыздығымен байланысты, ол шарана дамуында аномалияларды туғызуы мүмкін, сондай-ақ, туа бітетін ауыр ақаулардың, соның ішінде, жүрек ақауларының даму қаупі болып табылады. Тіркеуден кейін қолдану және қадағалаушылық зерттеулер кезінде осельтамивирдің жүкті әйелдерде қолданылуы (жүктіліктің бірінші триместріндегі 1000-нан астам пациент) жөніндегі деректердің көп бөлігі

осельтамивирдің фето/неонатальді уыттылығының және даму ақаулары қаупіне ықпалының бар екендігін көрсетпеді.

Алайда, бір қадағалаушылық зерттеуде диагнозы туғаннан кейінгі 12 ай ішінде қойылған, жүректің туа біткен ауыр ақауларының қаупін бағалау нәтижелері біржақты болмады, әйтсе де, даму ақауларының жалпы қаупі жоғарылаған да жоқ. Бұл зерттеуде осельтамивирді жүктіліктің бірінші триместрінде қолданғаннан кейін жүректің туа біткен ауыр ақауларының даму жиілігі осельтамивир қолданылмаған жалпы популяциядағы 1.01%-бен салыстырғанда, 1.76% (397 жүктіліктен 7 сәбиде) құрады (қауіптердің арақатынасы 1.75, 95% сенімді аралық 0.51-ден 5.98 дейін). Бұл нәтиженің клиникалық мәні түбегейлі анық емес, өйткені, зерттеудің қуаттылығы тым шектеулі болған. Бұдан өзге, дамудағы ауыр ақаулардың жекелеген санаттарын нақты бағалау үшін зерттеудің көлемділігі жеткіліксіз болды; сонымен қатар, осельтамивирді қабылдаған және қабылдамаған әйелдердің деректері, олардың тұмаумен ауырған ауырмағандығына қарамастан толықтай салыстырымды бола алмады.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер осельтамивирдің репродуктивтік уыттылығын көрсетіп отыр (5.3 тармағын қараңыз).

Жүктілік кезінде Тамифлю препаратын қажет болған жағдайда және қауіпсіздігі мен артықшылықтары (препараттың жүкті әйелдерде қолданылуы жөніндегі ақпаратты 5.1 «Жүкті әйелдерде тұмауды емдеу» тармағынан қараңыз), сондай-ақ, тұмау вирусының айналымдағы штамының патогенділігі жөніндегі қолда бар ақпаратты бағалағаннан кейін қолдануға болады.

Емшек емізу

Осельтамивир мен белсенді метаболиті емізіп жүрген егеуқұйрықтардың сүтіне өтеді. Осельтамивирдің адамда емшек сүтімен экскрецияланатындығы және осельтамивирдің емшек емізетін әйелдерде қолданылуы туралы деректер шектеулі. Шектеулі деректер, осельтамивир мен оның белсенді метаболитінің емшек сүтіне азғантай мөлшерлерде өтіп, сәбидің қанында субтерапиялық концентрацияларын түзетінін көрсетіп отыр. Осельтамивирді емшек емізетін әйелдерге тағайындағанда да, бұрын бар қатарлас ауруларды және айналымдағы тұмау вирусы штамының патогенділігін ескеру керек. Емшек емізу кезінде осельтамивирді тек, егер емізетін ана үшін емнің күтілетін айқын артықшылықтары бала үшін қаупінен асып түсетін жағдайда ғана қолданады.

Фертильділік

Клиникаға дейінгі деректер Тамифлю препаратының ерлердегі немесе әйелдердегі фертильділікке әсері барын көрсетпеді (5.3 тармағын қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Тамифлю препараты көлік құралын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді.

4.8 Жағымсыз реакциялары

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Тамифлю препаратының қауіпсіздігінің жалпы бейіні тұмау вирусын жұқтырған, Тамифлю препаратын немесе плацебо қабылдаған 6049 ересек пациенттен/жасөспірімнен және 1473 баладан, сондай-ақ, Тамифлю препаратын немесе плацебо қабылдаған/ тұмау профилактикасының клиникалық зерттеулерінде ем қабылдамаған 3990 ересек пациенттен/жасөспірімнен және 253 баладан алынған деректерге негізделген. Бұдан өзге, иммунитеті әлсіреген 199 ересек пациент Тамифлю препаратын тұмауды емдеу үшін қабылдаған, және иммунитеті әлсіреген 475 пациент (соның ішінде 18 бала, олардың 10-ы Тамифлю препаратын және 8-і – плацебо қабылдаған) тұмау профилактикасы үшін Тамифлю препаратын немесе плацебо қабылдаған.

Ересек пациенттерде/жасөспірімдерде тұмау емінің клиникалық зерттеулері барысында анағұрлым жиі кездескен жағымсыз реакциялар (ЖР) жүрек айнуы және құсу, ал профилактикасын зерттеулер барысында - жүрек айнуы болды. Көрсетілген ЖР көпшілігі емнің бірінші немесе екінші күні бір рет тіркелген және алдағы 1-2 күн ішінде өздігінен басылған. Балаларда анағұрлым жиі кездескен ЖР құсу болды. Пациенттердің көпшілігінде аталған ЖР Тамифлю препаратымен емдеудің тоқтатылуына алып келмеген.

Төменде атап келтірілген ауыр ЖР: анафилаксиялық және анафилактоидтық реакциялар, бауыр тарапынан бұзылулар (фульминантты гепатит, бауыр функциясының бұзылуы және сарғаю), ангионевроздық ісіну, Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермалық некролиз, асқазан-ішектен қан кету және жүйке жүйесі мен психика тарапынан бұзылулар тіркеуден кейінгі кезеңде сирек білінді (4.4 тармағын қараңыз).

Жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі түйіндемесі

Жағымсыз реакциялардың жиіліктерін сипаттау үшін келесі жіктеме пайдаланылады:

Өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$ және $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10000$ және $< 1/1000$) және өте сирек ($< 1/10000$). Сәйкесінше санаттар жағымсыз реакцияларға клиникалық зерттеулердің біріктірілген талдауының негізінде беріледі.

Ересектер мен жасөспірімдерде тұмауды емдеу және профилактикасы:

1 кестеде ересектер мен жасөспірімдерде тұмаудың профилактикасы мен емін зерттеулерде Тамифлю препаратының ұсынылған дозасын (емдеу үшін 5 күн бойы тәулігіне 2 рет 75 мг және профилактикасы үшін 6 аптаға дейін тәулігіне 1 рет 75 мг) қабылдағанда байқалған, анағұрлым жиі кездескен ЖР келтірілген.

Тұмау профилактикасының зерттеулерінде Тамифлю препаратының ұсынылған дозасын (6 аптаға дейін тәулігіне 1 рет 75 мг) қабылдаған пациенттердегі қауіпсіздік бейіні, препараттың ұзағырақ қабылданғандығына қарамастан, сапасы жағынан тұмауды емін зерттеулердегі осындайдан өзгешеленбейді.

1 кесте. Ересек пациенттердегі тұмаудың Тамифлю препаратымен жүргізілетін профилактикасы мен емі бойынша клиникалық зерттеулер барысында немесе тіркеуден кейінгі кезеңде анықталған жағымсыз реакциялар

Ағзалар жүйелерінің класы (АЖК)	Анықталу жиілігіне сәйкес жағымсыз реакциялар			
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек
Инфекциялар және инвазиялар		Бронхит, <i>Herpes simplex</i> , назофарингит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, синусит		
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар				Тромбоцитопения
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар			Аса жоғары сезімталдық реакциялары	Анафилаксиялық реакциялар, анафилактоидтық реакциялар
Психикалық бұзылулар				Мазасыздық, аномальді мінез-құлық, үрейлену, сананың шатасуы, еліру, делирий, елестеулер, түнгі шымшытырықтар, өзіне дене жарақатын салу
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыруы	Ұйқысыздық	Сана өзгерістері, құрысулар	
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар				Көрудің бұзылуы

Жүрек тарапынан бұзылулар			Аритмия	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекорта тарапынан бұзылулар		Жөтел, тамақтың ауыруы, ринорея		
Асқазан-ішек бұзылулары	Жүрек айнуы	Құсу, іш ауыруы (іштің жоғарғы бөлігінің ауыруын қоса), диспепсия		Асқазан-ішектен қан кетулер, геморрагиялық колит
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар			«Бауыр» ферменттері белсенділігінің жоғарылауы	Фульминантты гепатит, бауыр жеткіліксіздігі, гепатит
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар			Экзема, дерматит, бөртпе, есекжем	Ангиневроздық ісіну, мультиформалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар		Ауыру, бас айналуы (вертигоны қоса), қажу, қызба, аяқ-қолдардың ауыруы		

Балаларда тұмауды емдеу және профилактикасы:

Тұмауды емдеуде осельтамивирдің қолданылуын клиникалық зерттеулерде 1473 бала (1 жастан 12 жасқа дейінгі, қатар жүретін аурулары жоқ, дені сау балаларды және 6 жас пен 12 жас аралығындағы, демікпесі бар балаларды қоса) қатысты. Олардың ішінен 851 бала суспензия түріндегі осельтамивирмен ем қабылдады. Жалпы саны 158 бала Тамифлю препаратының ұсынылған дозасын үй жағдайларындағы қарым-қатынастан кейінгі профилактиканы зерттеулерде (n=99), маусымдық профилактикасының 6 апталық зерттеулерінде (n=49) және иммунитеті әлсіреген пациенттердегі маусымдық профилактикасының 12 апталық зерттеулерінде (n=10) тәулігіне 1 рет қабылдаған.

2 кестеде балалар қатысқан клиникалық зерттеулер барысында мәлімденген, анағұрлым жиі кездескен ЖР келтірілген.

2 кесте. Балаларда тұмаудың Тамифлю препаратымен жүргізілетін профилактикасы мен емінің (дозасы жас шамасына/салмағына байланысты 30 мг-ден 75 мг дейін) клиникалық зерттеулері барысында анықталған жағымсыз реакциялар

Ағзалар жүйелерінің класы (АЖК)	Анықталу жиілігіне сәйкес жағымсыз реакциялар			
	Өте жиі	Жиі	Кейде	Сирек
Инфекциялар және инвазиялар		Ортаңғы отит		
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		Бас ауыруы		
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Конъюнктивит (көздің қызаруын, бөліністер мен ауыруын қоса)		
Есту мүшесі мен лабиринт тарапынан бұзылулар		Құлақ ауыруы	Дабыл жарғағы тарапынан бұзылулар	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекорта тарапынан бұзылулар	Жөтел, мұрынның бітелуі	Ринорея		
Асқазан-ішек бұзылулары	Құсу	Іш ауыруы (іштің жоғарғы бөлігінің ауыруын қоса), диспепсия, жүрек айнуы		
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар			Дерматит (аллергиялық және атопиялық дерматитті қоса)	

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Жүйке жүйесі және психика тарапынан бұзылулар

Тұмау кей жағдайларда өлімге соқтыратын елестеулер, делирий және аномальді мінез-құлық сияқты симптомдарды қоса, түрлі неврологиялық симптомдармен және мінез-құлықтағы өзгерістермен астасуы мүмкін. Бұл

құбылыстар энцефалопатия немесе энцефалит дамуының аясында да, бөлек, айқын ауыр аурусыз да туындауы мүмкін.

Тіркеуден кейінгі кезеңде тұмауды емдеу үшін Тамифлю препаратын қабылдаған пациенттерде құрысулар мен делирий (сана бұзылуын, сананың шатасуын, аномальді мінез-құлықты, еліруді, елестеулерді, мазасыздықты, үрейленуді, түнгі шым-шытырықтарды қоса) білінді. Сирек жағдайларда ЖР өзіне зиян келтірумен қатар жүрген немесе өлімге соқтырған. Аталған құбылыстар негізінен, балалар мен жасөспірімдер арасында тіркелген, көбіне кенеттен басталған және жылдам басылып отырған. Тамифлю препаратының аталған құбылыстардың дамуындағы рөлі белгісіз. Аталған психоневрологиялық бұзылулар тұмауға шалдыққан, Тамифлю препаратын қабылдамаған пациенттерде де тіркелген.

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Тұмау тәрізді ауруы бар пациенттерде гепатитті және «бауыр» ферменттері белсенділігінің жоғарылауын қоса, бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар байқалған. Аталған құбылыстар фульминанттық гепатитті/бауыр жеткіліксіздігін де қамтыды.

Пациенттердің басқа да ерекше популяциялары

Балалар (1 жасқа дейінгілер)

Осельтамивирдің фармакокинетикасы, фармакодинамикасы және қауіпсіздік бейіні зерттелген, тұмауға шалдыққан 1 жасқа дейінгі 135 бала қатысқан екі зерттеуде препараттың қауіпсіздік бейіні түрлі жас топтарында салыстырымды болды. Бұл ретте анағұрлым жиі хабарланған жағымсыз құбылыстар құсу, диарея және жөргек дерматиті болды («Фармакологиялық қасиеттері» тармағын, «Фармакокинетикасы» қосалқы тармағын қараңыз). Шала туған балалар туралы деректер жеткіліксіз.

Осельтамивирді 1 жасқа дейінгі балаларды емдеуде қолданудың қауіпсіздігі жөніндегі деректер проспективтік және ретроспективтік қадағалаушылық зерттеулердің (осы жастағы 2400-ден астам баланы қамтыған), эпидемиологиялық деректер базаларын зерттеудің және тіркеуден кейін қадағалау тәжірибесінің нәтижесінде алынды. 1 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздік бейіні 1 жас шамасындағы және одан үлкен балалардағы белгілі қауіпсіздік бейінімен салыстырымды.

Егде жастағы пациенттер және жүректің созылмалы жеткіліксіздігі және/немесе тыныс алу жеткіліксіздігі бар пациенттер

Тұмауды емдеудің зерттеуіне кірістірілген популяция қатарлас аурулары жоқ ересектерден/жасөспірімдерден құралды және қауіп тобындағы пациенттерден (тұмау асқынуларының даму қаупі бар, мысалы, егде жастағы пациенттер мен жүректің созылмалы жеткіліксіздігі немесе тыныс алу жеткіліксіздігі бар пациенттер популяциясы) құралды. Тұтас алғанда, препараттың қауіп тобындағы пациенттердегі қауіпсіздік бейіні қатарлас аурулары жоқ ересектердегі/жасөспірімдердегі осындаймен салыстырымды болды.

Иммунитеті әлсіреген пациенттер

Иммунитеті әлсіреген 199 ересек пациент (қауіпсіздігін бағалау критерийлеріне сай келген) қатысқан салыстырмалы жасырын зерттеуде Тамифлю препаратын тұмауды емдеу үшін 10 күн бойы қабылдау үшін рандомизацияланды: 98 пациент стандартты (тәулігіне 2 рет 75 мг) дозасын қабылдады және 101 пациент екі есе дозасын (тәулігіне 2 рет 150 мг) қабылдады. Бұл зерттеуде препараттың қауіпсіздік бейіні алдыңғы, Тамифлю препараты иммунитеті қалыпты пациенттерді (дені сау пациенттер немесе қауіп тобындағы пациенттер, мысалы, тыныс алудың және/немесе жүректің жеткіліксіздігі бар) емдеу үшін қолданылған клиникалық зерттеулердегі осындаймен салыстырымды болды. Жағымсыз құбылыстар байқалған пациенттердің арақатынасы екі есе дозасын қабылдаған топпен (сәйкесінше 49.0% және 59.4%) салыстырғанда, стандартты дозасы тобында төмен болды (5.1 тармағын қараңыз).

Иммунитеті әлсіреген 475 пациенттегі (1 жастан 12 жасқа дейінгі және одан үлкен 18 баланы қоса) тұмау профилактикасының 12 апталық зерттеуі барысында осельтамивир тобындағы (238 пациент) қауіпсіздік бейіні бұрын профилактикасына қатысты жүргізілген басқа клиникалық зерттеулерде байқалған қауіпсіздік бейінімен салыстырымды болды.

Бронх демікпесі бар балалар

Бронх демікпесі бар балалардағы жағымсыз реакцияларының бейіні қатарлас аурулары жоқ балалардағы осындаймен салыстырымды болды.

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың "пайдасы – қауіп" арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, дәрілік препаратты тіркеуден кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы зор. Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялары туралы, жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйелері арқылы хабарлап отыру ұсынылады.

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Клиникалық зерттеулер барысында және Тамифлю препаратын тіркеуден кейін қолдану кезеңінде хабарланған артық дозалану жағдайларының көпшілігі қандай-да бір жағымсыз құбылыстармен қатар жүрмеген.

Артық дозаланған жағдайлардағы жағымсыз реакциялар туындау жиіліктері жағынан препаратты емдік дозаларында қолданғанда байқалған 4.8 «Жағымсыз реакциялары» тармағында атап келтірілген ЖР ұқсас және салыстырымды болды.

Арнайы антидоты белгісіз.

Балаларда артық дозалануы

Балаларда артық дозаланған жағдайлар ересектер мен жасөспірімдердегіге қарағанда жиірек байқалған. Ішуге арналған Тамифлю суспензиясын дайындауда және препаратты балалардағы тұмауды емдеу және профилактикасы үшін қолданғанда ерекше сақтық таныту қажет (6.6 «Суспензияны экстемпоральді дайындау» тармағындағы ақпаратты қараңыз).

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Вирусқа қарсы жүйелі қолдануға арналған препараттар. Вирусқа қарсы тікелей әсер ететін дәрілер. Нейраминидаза тежегіштері. Осельтамивир.

АТХ коды J05AH02

Осельтамивир фосфаты белсенді метаболитінің (осельтамивир карбоксилатының) ізашар дәрісі болып табылады. Белсенді метаболиті вирус нейраминидазасы ферменттерінің, вирион беткейінде орналасқан гликопротеиндік ферменттердің селективті тежегіші болып табылады. Вирустық нейраминидаза ферментінің белсенділігі түзілген вирус бөлшектерінің инфекция жұқтырған жасушалардан босап шығуы және тәулігіне екі рет вирустың организмде таралуы үшін маңызды.

Осельтамивир карбоксилаты А және В тұмауы вирустары нейраминидазасын *in vitro* тежейді. Осельтамивир фосфаты тұмау вирусының көбеюін тежейді және оның репликациясын *in vitro* бәсеңдетеді. Осельтамивирді ішу арқылы қабылдау жануарлардағы тұмау модельдерінің сынақтарында, адамдағы күніне екі рет 75 мг дозасын қабылдауға ұқсас дозаларында А және В тұмауы вирустарының репликациясы мен патогенділігін *in vivo* тежейді.

Осельтамивирдің А және В тұмауына қатысты вирусқа қарсы белсенділігі дені сау еріктілердегі туындатқыш сынамаларымен жүргізілген эксперименттік зерттеулер арқылы расталды.

Осельтамивирдің нейраминидаза ферментіне қатысты тежегіштік концентрациясы (IC50) медианасының мәні клиникалық тұрғыдан оқшау А тұмауы үшін 0.1 нМ-ден 1.3 нМ дейін ауытқып отырды, В тұмауы үшін 2.6 нМ болды. Зерттеулердің жарияланған нәтижелерінде В тұмауы үшін IC50 жоғарырақ – 8.5 нМ дейінгі мәндері туралы мәлімденді.

Клиникалық зерттеулер

Тұмау вирусынан туындаған инфекцияны емдеу

Тамифлю препаратының осы көрсетілімде қолданылуы тұмаудың А типті тұмау вирусы басым табиғи жағдайларының клиникалық зерттеулерінде зерттелді.

Осельтамивир тек тұмау вирусынан туындаған аурулар кезінде ғана тиімді. Сондықтан, статистикалық талдаудың нәтижелері тек, тұмау вирусын жұқтырған пациенттер үшін ғана берілген. Тұмау вирусының РНҚ (ИТТ) кері-транскриптазалық полимеразалық тізбекті реакциясы нәтижелері оң

және теріс нәтижелері бар пациенттер қамтылған, зерттеудегі популяцияда бастапқы тиімділігі тұмау вирусын анықтау нәтижесі теріс пациенттердің санына пропорционал төмендеді. Ем қабылдаған барлық популяцияда тұмау вирусын жұқтырғандығы рекрутацияланған пациенттердің 67%-ында расталды (46%-дан 74%-ға дейін). Жасы үлкен пациенттердің ішінен тұмау вирусының бар екендігі зертханалық тұрғыдан 64%-ында расталды, жүректің созылмалы жеткіліксіздігі және/немесе респираторлық аурулары бар барлық пациенттердің ішінен тұмау вирусының бар екендігі зертханалық тұрғыдан 62%-ында расталды. III фазадағы клиникалық зерттеулердің барлығына сол аймақтағы пациенттер тек тұмау вирусы циркуляциясы кезеңінде кірістірілді.

Ересектер және 13 жас шамасындағы және одан үлкен жасөспірімдер: зерттеуге соңғы 36 сағат ішінде аурудың ≥ 37.8 °C қызбамен, кем дегенде бір респираторлық симптоммен (жөтел, назальді симптомдар, тамақтың ауыруы), кем дегенде бір жүйелі симптоммен (бұлшықеттердің ауыруы, қалтырау/тершеңдік, дімкәстану, әлсіздік немесе бас ауыруы) қатар жүретін симптомдары туралы хабарланған пациенттер кірістірілді. Тұмау вирусын анықтаудың нәтижесі оң болған (n=2413), осельтамивирді 5 күн бойы күніне екі рет 75 мг дозада қабылдаған барлық ересектер мен жасөспірімдердің біріктірілген талдауында плацебо тобымен салыстырғанда, аурудың орташа ұзақтығының бір күнге, 5.2 күннен (95% СА 4.9-5.5 күн) 4.2 күнге дейін (95% СА 4.0-4.4 күн; $p \leq 0.0001$) қысқарғаны байқалды.

Төменгі тыныс жолдары тарапынан бактерияға қарсы препараттармен емдеуді қажет ететін асқынулар (негізінен бронхит) туындаған пациенттердің үлесі плацебо тобындағы 12.7%-дан (135/1063) осельтамивирмен ем қабылдаған пациенттер тобында 8.6%-ға дейін (116/1350) азайды ($p=0.0012$).

Жоғарғы қауіп тобындағы популяцияларда тұмауды емдеу: 5 күн бойы тәулігіне екі рет 75 мг осельтамивирді қабылдаған егде жастағы (≥ 65 жас) субъектілерде және жүректің және/немесе тыныс жолдарының созылмалы ауруы бар пациенттерде тұмаудың орташа ұзақтығы айтарлықтай азаймады. Осельтамивирмен емдеу тобында қызбаның ұзақтығы бір күнге азайды. Тұмау вирусын анықтау нәтижесі оң болған егде жастағы пациенттерде осельтамивирдің әсерінен төменгі тыныс жолдарын тарапынан, антибиотиктермен емдеуді қажет ететін асқынулардың (негізінен бронхиттің) жиілігі едәуір, плацебо тобындағы 19%-дан (52/268) осельтамивирмен ем қабылдаған пациенттердегі 12%-ға дейін (29/250) азайған ($p=0.0156$).

Жүректің және/немесе тыныс жолдарының созылмалы ауруларынан зардап шегіп жүрген, тұмау вирусын анықтау нәтижесі оң болған пациенттерде төменгі тыныс жолдарының антибиотиктермен емдеуді қажет ететін инфекцияларының (негізінен бронхиттің) туындауының біріккен жиілігі плацебо тобында 17% (22/133) және осельтамивирді қабылдаған топта – 14% (16/118) құрады ($p=0.5976$).

Жүктілік кезіндегі тұмауды емдеу: осельтамивирдің жүктілік кезінде қолданылуы бақыланатын клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ, алайда, аталған дозалау режимінің пациенттердің осы популяциясындағы артықшылықтарына тіркеуден кейінгі тәжірибе мен ретроспективтік қадағалау зерттеулерінің деректеріне негізделген, ауруға шалдығу/өлім көрсеткіштерінің төмендеу екендігін көрсететін дәлелдері бар. Фармакокинетикалық талдаудың нәтижелері белсенді метаболиті экспозициясының төмен екендігін көрсетіп отыр, алайда, жүктілік кезінде тұмауды емдегенде немесе профилактикасы жағдайында препараттың дозасын түзету ұсынылмайды (5.2 «Фармакокинетикасы» тармағын, «Ерекше популяцияларды» қараңыз).

Балалардағы тұмауды емдеу: қатарлас аурулары жоқ, 1-12 жас шамасындағы (орташа жасы 5.3 жас), қызбамен (≥ 37.8 °C), жөтелмен немесе тұмауратқан балалар қатысқан зерттеуде (тұмау инфекциясына қатысты оң 65%), инфекция жұқтырған пациенттердің 67%-ы А типті тұмау вирусын, 33%-ы – В типті тұмау вирусын жұқтырған. Ауру симптомдары туындағаннан кейін 48 сағат ішінде басталған осельтамивир емі, ауруды емдеуге қажетті уақытты (қалыпты денсаулық жағдайының бір мезгілде қалыпқа келуі, дене температурасының төмендеуі, жөтел мен тұмауратудың басылуы ретінде анықталған) едәуір, плацебомен салыстырғанда 1.5 күнге қысқартқан (95% СА 0.6-2.2 күн; $p < 0.0001$). Осельтамивирді қабылдау жедел отиттің даму жиілігін плацебо тобындағы 26.5%-дан (53/200) осельтамивир тобындағы 16%-ға (29/183) дейін азайтқан ($p = 0.013$).

Басқа бір зерттеуге демікпеге шалдыққан, 6-12 жас шамасындағы 334 бала кірістірілді, олардың 53.6%-ында тұмау вирусына қатысты оң нәтиже болған. Осельтамивирді қабылдаған топта, аурудың орташа ұзақтығы айтарлықтай азаймады. 6-ыншы күні (емдеудің соңғы күні) бұл популяцияда 1 секундта қарқынды дем шығару көлемі плацебо тобындағы 4.7%-бен салыстырғанда, осельтамивирді қабылдаған топта 10.8%-ға артқан ($p = 0.0148$).

Еуропаның Дәрілік заттар жөніндегі агенттігі (EMA) Тамифлю препаратын тұмауға шалдыққан педиатриялық популяцияның бір немесе бірнеше қосалқы топтарында зерттеулердің нәтижелерін беру қажеттілігін кейінге қалдырды. Препараттың балаларда қолданылуы жөнінде ақпарат алу үшін 4.2 тармағын қараңыз.

1 жасқа дейінгі балаларда қолданылуы препараттың үлкен балалардағы тиімділігі жөніндегі деректерді экстраполяциялауға негізделген; ұсынылған дозалау режимі фармакокинетикалық модельдеу деректеріне негізделеді (5.2 тармағын қараңыз).

В тұмауы инфекциясын емдеу: тұмау вирусына қатысты популяцияда жалпы алғанда, 15%-ы В тұмауы вирусын жұқтырған; түрлі зерттеулердің деректері бойынша - 1-ден 33%-ға дейін. В тұмауына шалдыққан пациенттерде аурудың орташа ұзақтығы түрлі зерттеулердегі емдеу топтары арасында айтарлықтай өзгешеленген жоқ. Талдау жүргізу үшін зерттеуге кірістірілген, В тұмауы вирусын жұқтырған барлық 504 пациенттің

деректері біріктірілді. Осельтамивирді қабылдау барлық симптомдарын басу үшін қажетті уақыттың плацебомен салыстырғанда, 0.7 күнге (95% СА 0.1-1.6 күн; $p=0.022$) және қызба (≥ 37.8 °C) ұзақтығының, жөтел мен тұмауратудың бір күнге (95% СА 0.4-1.7 күн; $p<0.001$) қысқаруына алып келді.

Иммунитеті әлсіреген ересек пациенттерде тұмауды емдеу:

иммунитеті әлсіреген, тұмау вирусын жұқтырған ересек пациенттерде осельтамивирдің қауіпсіздігі мен резистентті тұмау вирусы дамуына әсері (бастапқы талдау) зерттелген рандомизацияланған салыстырмалы жасырын зерттеуге осельтамивирдің тиімділігін бағалауға жарамды (екінші рет талдау, күшейтілмеген) пациенттер (151) қатысты. Зерттеуге ауқымды ағзалардың трансплантаттары [SOT] бар пациенттер, гемопоэздік дің жасушалары ауыстырып салынған [HSCT] пациенттер, CD4+ жасушалар саны <500 жасуша/мм³ АИТВ-оң пациенттер, жүйелі иммуносупрессивтік ем қабылдап жүрген пациенттер, сондай-ақ, гемобластоздары бар пациенттер кірістірілді. Пациенттер симптомдары пайда болған сәттен бастап 96 сағат бойы емделу үшін осельтамивирдің стандартты дозасын (73 пациент) немесе екі есе дозасын (78 пациент) 10 күн бойы пайдалана отырып рандомизацияланды.

Симптомдары басылғанға дейінгі уақыт медианасы (TTRS) стандартты дозасын қабылдаған топ (103 сағат [90 % СА 75.4-110.0]) мен екі есе дозасын қабылдаған топта ұқсас болды (104 сағат [90 % СА 65.8-131.0]). Салдарлы инфекциялары бар пациенттер саны стандартты дозасы мен екі есе дозасын қабылдаған топтарда салыстырымды болды (5.1 %-ға қарсы 8.2 %).

Тұмау профилактикасы

Осельтамивирдің табиғи жағдайларда тұмау профилактикасындағы тиімділігі отбасындағы қарым-қатынастан кейінгі зерттеуде және профилактикасының екі маусымдық зерттеуінде көрсетілді. Зерттеулердің барлығында тиімділігінің алғашқы көрсеткіші диагнозы зертханалық тұрғыдан анықталған тұмаудың туындау жиілігі болды. Тұмау вирусының вируленттілігін болжап білу мүмкін емес және аймақ шегінде және маусымнан маусымға ауысқанда ауытқып отырады, сондықтан, тұмаудың алдын алу үшін емдеуді қажет ететін адамдар саны (NNT – number needed to treat) да ауытқып тұрады.

Қарым-қатынастан кейінгі профилактика: тұмауға шалдыққан науқастармен қарым-қатынаста болған адамдардағы бір зерттеуде (12.6%-ы тұмауға қарсы вакцинацияланған), күніне бір рет 75 мг осельтамивирді қолдануды науқаста симптомдары дамығаннан кейін екі тәулік ішінде бастаған және 7 күн бойы жалғастырған. Тұмау диагнозы 377 жағдайдың 163-інде расталған. Осельтамивир тұмау инфекциясы расталған науқастармен қарым-қатынаста болған адамдарда клиникалық тұрғыдан айқындалған тұмаудың жиілігін айтарлықтай, плацебо тобындағы 24/200-тен (12%) осельтамивир тобындағы 2/205-ге дейін (1%) азайтқан (92% азайған [95% СА 6-16, $p\leq 0.0001$]). Тұмау инфекциясы расталған науқастармен қарым-қатынаста болған адамдарда емдеуді қажет еткен

жағдайлар саны (NNT – number needed to treat) 10 (95% СА 9-12); зерттеудің барлық қатысушыларында (ITT) (95% СА 15-19) инфекция көзінің инфекциялық статусына қарамастан 16 құрады.

Осельтамивирдың табиғи жағдайларда тұмаудың алдын алудағы тиімділігі жұқтыру көздері ретінде де, қарым-қатынастағы адамдар ретінде де ересектердің, жасөспірімдердің және 1 жастан 12 жасқа дейінгі балалардың, қатысуымен жүргізілген, отбасылардағы қарым-қатынастан кейінгі профилактиканы зерттеуде көрсетілді. Бұл зерттеудің тиімділігінің бастапқы көрсеткіші отбасылардағы диагнозы зертханалық және клиникалық тұрғыдан анықталған тұмаудың жиілігі болды. Осельтамивирмен профилактика 10 күнге созылған. Барлық популяцияда отбасылардағы диагнозы зертханалық және клиникалық тұрғыдан анықталған тұмау жиілігі профилактикалық ем қабылдамаған топтағы 20%-дан (27/136) профилактика қабылдаған топтағы 7%-ға дейін (10/135) азайған (62.7% азайған [95% СА 26.0-81.2; $p=0.0042$]). Тұмау жұқтыру көздері бар отбасыларда тұмаудың туындау жиілігі профилактикалық ем қабылдамаған топтағы 26%-дан (23/89) профилактика қабылдаған топтағы 11%-ға дейін (9/84) азайған (58.5% азайған [95% СА 15.6-79.6; $p=0.0114$]).

1-12 жас шамасындағы балалардың қосалқы тобында диагнозы зертханалық және клиникалық тұрғыдан анықталған тұмау жағдайларының жиілігі айтарлықтай, профилактикалық ем қабылдамаған топтағы 19%-дан (21/111) профилактика қабылдаған топтағы 7%-ға дейін (7/104) азайған (64.4% азайған [95% СА 15.8-85.0; $p=0.0188$]). Емдеу басталғанда әлі тұмау жұқтырмаған балалар арасында, диагнозы зертханалық және клиникалық тұрғыдан анықталған тұмау жағдайларының жиілігі профилактика жүргізілмеген топтағы 21%-дан (15/70) профилактика жүргізілген топтағы 4%-ға дейін азайған (2/47) (80.1% азайған [95% СА 22.0-94.9; $p=0.0206$]). Балалар популяциясында NNT барлық популяция үшін тұтас алғанда (ITT) 9 құрады (95% СА 7-24) және дәлелденген көздерімен қарым-қатынаста болған балалар популяциясында 8 (95% СА 6, жоғарғы шегі анықталмаған) құрады.

1 жасқа дейінгі сәбилерде пандемия кезіндегі тұмаудың қарым-қатынастан кейінгі профилактикасы:

0 айдан 12 айға дейінгі балалардың қатысуымен препараттың пандемия кезіндегі тұмау профилактикасы үшін қолданылуы бақыланатын клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Препараттың қолданылуын модельдеу туралы ақпаратты 5.2 тармағынан қараңыз.

Тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика: вакцинация жүргізілмеген және қатарлас аурулары жоқ ересектер қатысқан екі зерттеудің біріккен талдауында, тұмау ушыққан кезде алты апта бойы күніне бір рет 75 мг осельтамивирді қабылдау клиникалық тұрғыдан айқын тұмаудың даму жиілігін едәуір, плацебо тобындағы 25/519-тен (4.8%) осельтамивир тобындағы 6/520-ға дейін азайтқаны көрсетілді (1.2%) (76% азайған (95% СА 1.6-5.7); $p=0.0006$). Бұл зерттеуде NNT 28 құрады (95% СА 24-50).

Қарттар үйлерінде тұратын егде жастағы адамдар арасында жүргізілген, қатысушылардың 80%-ы зерттеу жүргізу кезеңінде вакцинация қабылдаған зерттеуде, алты апта бойы күніне бір рет 75 мг осельтамивирді қабылдау клиникалық тұрғыдан айқын тұмаудың жиілігін айтарлықтай, плацебо тобындағы 12/272-ден (4.4%) осельтамивир тобындағы 1/276-ге (0.4%) дейін азайтқан (92% азайған [95% СА 1.5-6.6; $p=0.0015$]). Бұл зерттеуде NNT 25 құрады (95% СА 23-62).

Иммунтапшылығы бар пациенттердегі тұмау профилактикасы:

тұмаудың маусымдық профилактикасының салыстырмалы жасырын, плацебо бақыланатын рандомизацияланған зерттеуі иммунтапшылығы бар 475 пациентте (паренхиматозды ағзалардың трансплантациясымен 388 пациент [195 – плацебо, 193 – осельтамивир], дің жасушаларының трансплантациясымен 87 пациент [43 – плацебо, 44 – осельтамивир], басқа иммунтапшылығы жағдайлары бар пациенттер кірістірілген жоқ), соның ішінде, 1-12 жас шамасындағы 18 балада жүргізілді. Бұл зерттеуде бағалаудың негізгі критерийі зертханалық және клиникалық тұрғыдан анықталған, өсіріндіде, және/немесе серологиялық тұрғыдан расталған тұмау диагнозының жиілігі (антиденелер титрінің 4 есе жоғарылауы) болды. Диагнозы зертханалық және клиникалық тұрғыдан анықталған тұмаудың жиілігі плацебо тобында 2.9% (7/238) және осельтамивир тобында 2.1% (5/237) құрады (95% СА 2.3%-4.1%; $p=0.772$).

Ықтимал асқынулары қаупінің төмендеуін бағалау мақсатында арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ.

Осельтамивирге резистенттілік

Клиникалық зерттеулер: осельтамивирге сезімталдығы төмен немесе төзімдігі айқын тұмау вирустарының пайда болу қаупі клиникалық зерттеулер барысында зерттелді. Емдеу барысында осельтамивирге резистенттіліктің дамуы ересектердегіге қарағанда, балаларда жиірек білінген, сонымен қатар резистенттіліктің туындау жиілігі ересектердегі <1%-дан 1 жасқа дейінгі сәбилердегі 18%-ға дейін ауытқып отырған. Осельтамивирге төзімді вирусты тасымалдаушы-балалар, жалпы алғанда вирусты, осы препаратқа сезімтал вирусты тасымалдаушыларға қарағанда ұзағырақ бөлген. Алайда, емдеу барысында дамыған осельтамивирге төзімділік емнің тиімділігіне әсер етпеген және тұмау симптомдарының ұзақ уақыт сақталуына түрткі болмаған.

Жалпы алғанда, осельтамивирге резистенттіліктің дамуы қатарлас аурулары жоқ, осельтамивирді қабылдаған ересек пациенттер қатысқан зерттеулерден алынған деректермен салыстырғанда, иммунитеті әлсіз, осельтамивирдің стандартты дозасын немесе екі есе дозасын 10 күн бойы қабылдаған ересек пациенттерде [стандартты дозасын қабылдаған 14.9 % (10/67) және екі есе дозасын қабылдаған 2.8% (2/71)] жиірек байқалды. Резистенттілік дамыған пациенттердің көпшілігі трансплантаттар реципиенттері болды (стандартты дозасын қабылдаған топта 8/10 пациент және екі есе дозасын қабылдаған топта 2/2 пациент). Осельтамивирге резистентті вирусы бар пациенттердің

көпшілігі А типті тұмау вирусын жұқтырған және ұзақ уақыт бойы вирус бөлініп отырған.

Клиникалық зерттеулерде осельтамивирге төзімділіктің даму жиілігі

Пациенттердің популяциясы	төзімділікке алып келуі мүмкін мутациялары бар пациенттер (%)	
	Фенотиптеу*	Гено- және фенотиптеу*
Ересектер мен жасөспірімдер	0.88% (21/2377)	0.88% (21/2377)
Балалар (1-12 жас)	3.89% (66/1698)	3.89% (66/1698)
Сәбилер (<1 жас)	18.31% (13/71)	18.31% (13/71)

* Толық генотиптеу зерттеулердің бірде-біреуінде жүргізілген жоқ.

Тұмау профилактикасы

Қазіргі сәтте иммунитеті қалыпты пациенттердегі тұмаудың қарым-қатынастан кейінгі (7 күн), бір үйдің адамдарының қарым-қатынасынан кейінгі (10 күн) және маусымдық (42 күн) профилактикасын клиникалық зерттеулерде Тамифлю препаратын қолданумен байланысты дәріге төзімділіктің дамығандығына дәлелдер жоқ. Препараттың 12 апталық профилактикалық қолданылуы кезінде иммунтапшылығы бар пациенттерде резистенттілік байқалмаған.

Клиникалық деректер және қадағалаулардың деректері: осельтамивирге *in vitro* сезімталдықтың төмендеуімен астасқан табиғи мутациялар осельтамивирді қабылдамаған науқастардан бөліп алынған А және В тұмауы вирустарында анықталды. Осельтамивирмен емдеу кезінде алынған резистентті штамдар иммунитеті қалыпты пациенттерде де, иммунтапшылығы бар пациенттерде де анықталды. Иммунтапшылығы бар пациенттер мен кішкентай балаларда емдеу кезінде осельтамивирге төзімді вирустардың даму қаупі жоғары.

Осельтамивирді қабылдаған пациенттерден бөліп алынған, осельтамивирге төзімді вирустар, және осельтамивирге төзімді тұмау вирустарының зертханалық штамдарында нейраминидазаның N1 және N2 мутациялары болған. Төзімділік мутациялары вирустың қосалқы типтеріне тән үрдісте болды. 2007 жылдан бері табиғатта кездесетін маусымдық H1N1 штамдарының H275Y мутациясымен байланысты төзімділік кездейсоқ анықтала бастады. Осельтамивирге сезімталдық және ондай вирустардың таралуы маусымға және мекенге байланысты өзгеріп отырады. 2008 жылы H275Y Еуропадағы H1N1 тұмауының айналымдағы штамдарының >99%-ынан табылды. 2009 жылы H1N1 тұмауы («шошқа тұмауы») осельтамивирге біркелкі дерлік сезімтал болды, емдеу және профилактикалық режим кезіндегі төзімділік туралы тек бірен-саран хабарламалар байқалды.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Жалпы ақпарат

Сіңірілуі

Осельтамивир фосфатын (ізашар дәріні) ішу арқылы қабылдағаннан кейін осельтамивир асқазан-ішек жолында оңай сіңіріледі және бауыр эстеразаларының әсерінен, жоғары дәрежеде белсенді метаболитіне (осельтамивир карбоксилатына) айналады. Ішке қабылданған дозасының кемінде 75%-ы жүйелі қан ағымына белсенді метаболиті түрінде түседі. Ізашар дәрінің концентрациялары белсенді метаболитінің 5%-ынан азын құрайды. Ізашар дәрі мен белсенді метаболитінің плазмадағы концентрациялары дозасына пропорционал және ас ішуге тәуелсіз.

Таралуы

Адамда белсенді метаболитінің (осельтамивир карбоксилатының) таралу көлемі шамамен 23 л – көлемі, организмнің жасушадан тыс сұйықтығының көлеміне баламалы. Нейраминидаза белсенділігінің табиғаты жасушадан тыс сипатқа ие болғандықтан, осельтамивир карбоксилаты тұмау вирусы тарайтын барлық нүктелерге таралады.

Белсенді метаболитінің плазма ақуыздарымен байланыстылығы елеусіз (3%-ға жуық).

Биоөзгерісі

Осельтамивир бауыр эстеразалары арқылы толығымен дерлік осельтамивир карбоксилатына өзгереді. *In vitro* зерттеулер, осельтамивир мен белсенді метаболиті Р450 цитохромы изоэнзимдерінің субстраттары немесе тежегіштері еместігін көрсетіп отыр. *In vivo* зерттеулерден қандай-да бір компонентінің конъюгациялануының екінші фазасы анықталған жоқ.

Элиминациясы

Сіңгеннен кейін осельтамивир негізінен (>90%) осельтамивир карбоксилатына конверсиялану жолымен элиминацияланады. Ең жоғарғы концентрациясына жеткеннен кейін белсенді метаболитінің жартылай шығарылу мерзімі 6 сағаттан 10 сағатқа дейін құрайды. Белсенді метаболиті бүйрек арқылы толықтай бөлініп шығады. Бүйректік клиренсі (18.8 л/сағ) шумақтық сүзіліс жылдамдығынан (7.5 л/сағ) асып түседі, бұл гломерулярлық сүзілістен бөлек өзге, тубулярлық секрециясы да орын алатындығын көрсетіп отыр. Ішке қабылданған дозасының радиологиялық таңбалы, 20%-ынан азы нәжіспен бөлініп шығады.

Ерекше популяциялар

Балалар популяциясы

1 жасқа дейінгі сәбилер: Тамифлю препаратының фармакокинетикасы, фармакодинамикасы және қауіпсіздігі 1 жасқа толмаған, тұмау инфекциясын жұқтырған балаларды қамтыған, бақыланбайтын екі ашық зерттеуде зерттелді (n=135). 1 жасқа толмаған пациенттерде белсенді метаболитінің, дене салмағы бойынша түзетілген клиренсі төмендеген. Аталған жас тобындағы балаларда метаболитінің концентрациясы да айтарлықтай ауытқымалы. Қолда бар деректер, 3 мг/кг дозасы 0-12 айлық балаларда ізашар дәрі мен белсенді метаболитінің тиімділігі мен қауіпсіздік бейінін қамтамасыз ететін, үлкендеу балалар мен ересектерде Тамифлю препаратын ұсынылған дозасында қабылдағандағы осындайларымен

салыстырымды концентрациясына жетуге мүмкіндік беретінін көрсетіп отыр (4.1 және 4.2 тармақтарын қараңыз). Мәлімденген жағымсыз реакциялар үлкендеу балалардағы қауіпсіздік бейінімен салыстырымды болды.

1 жасқа толмаған балалардағы қарым-қатынастан кейінгі тұмау профилактикасы туралы деректер жоқ. 12 жасқа толмаған балалардағы тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика зерттелмеген.

1 жасқа дейінгі сәбилерде пандемия кезіндегі тұмаудың қарым-қатынастан кейінгі профилактикасы:

Тәулігіне бір рет 3 мг/кг дозадағы препараттың 1 жасқа толмаған сәбилерде қолданылуын модельдеу нәтижелері, препараттың экспозициясы ересектердегі тәулігіне бір рет 75 мг дозасы режиміндегідей ауқымда немесе одан артық екендігін көрсетіп отыр. Препараттың экспозициясы 1 жасқа толмаған сәбилерді емдеуде (тәулігіне екі рет 3 мг/кг), байқалған экспозициясынан аспайды және, қауіпсіздік бейіні салыстырымды болады деп күтіледі (4.8 тармағын қараңыз). <1 жас шамасындағы сәбилердегі тұмау профилактикасын клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ.

Сәбилер және 1 жасқа толған және одан үлкен балалар: Осельтамивирдің фармакокинетикасы сәбилердегі, 1 жастан асқан балалар мен 16 жасқа дейінгі жасөспірімдердегі бір реттік дозасының фармакокинетикасын зерттеулерде зерттелді. Қайталанған дозаларының фармакокинетикасы дәрілік заттың тиімділігін клиникалық зерттеуге қатысқан балалардың азғантай санында зерттелді. Кішкентай балаларда ізашар дәрі мен оның белсенді метаболитінің клиренсі ересектердегіге қарағанда жоғары болды, оның нәтижесі осы мг/кг дозасы кезіндегі концентрациясының төмендігі болды. 2 мг/кг дозасын қолданғанда осельтамивир карбоксилатының қол жететін концентрациясы ересектерде 75 мг дозасын бір рет қолданғаннан кейін алынған (1 мг/кг жуық) концентрациясымен салыстырымды болды. Осельтамивирдің 12 жас шамасындағы және одан үлкен балалар мен жасөспірімдердегі фармакокинетикасы ересектердегі осындаймен ұқсас.

Егде жастағы пациенттер

Белсенді метаболитінің концентрациясы егде жастағы пациенттерде (65-78 жас шамасындағы) тұрақты концентрациясы фазасында 65 жасқа толмаған жас тобындағы, осельтамивирді салыстырмалы дозаларда қабылдаған ересектердегіге қарағанда 25-35%-ға жоғары болды. Егде жастағы адамдарда жартылай шығарылу мерзімдері жастау ересектердегі осындайлармен ұқсас болды. Дәрілік заттың концентрациясының және жағымдылығының негізінде, егде жастағы пациенттерге, егер бүйрек функциясының қатарлас ауыр бұзылуы (креатинин клиренсі 60 мл/минуттан аз) болмаса, дозасын түзету қажет емес (4.2 тармағын қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйректің ауырлық дәрежелері әр түрлі жеткіліксіздігі бар пациенттерде 100 мг осельтамивир фосфатын 5 күн бойы күніне екі рет қолданғанда, осельтамивир карбоксилатының концентрациясы бүйрек функциясының

азаюына кері пропорционал болып табылады. 4.2 тармақтағы дозалануын қараңыз.

Бауыр жеткіліксіздігі

In vitro зерттеудің негізінде осельтамивирдің немесе оның белсенді метаболиттері концентрациясының елеулі жоғарылауы күтілмейді, және бұл бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердегі клиникалық зерттеулерде расталды (4.2 тармағын қараңыз).

Жүкті әйелдер

Жалпылама популяциялық фармакокинетикалық талдау, Тамифлю препаратының 4.2 тармақта сипатталған дозалау режимі, жүкті емес әйелдердегі осындаймен салыстырғанда, жүктілік кезінде белсенді метаболитінің төменірек (барлық триместрлер бойына орташа алғанда 30%-ға) концентрациясына алып келетіндігін көрсетіп отыр. Алайда, болжамды төменірек концентрациясы тежегіштік концентрациясынан (TK95) асып түседі және тұмау вирусы штамдарының ауқымы үшін емдік деңгейде болады. Бұдан өзге, пациенттердің аталған популяциясында бұл дозалау режимінің пайдалылығының қадағалаушылық зерттеулер деректеріне негізделген дәлелі бар. Сол себепті, жүктілік кезінде тұмауды емдеу немесе профилактикасы мақсатында дозасын реттеу ұсынылмайды (4.6 «Фертильділік, жүктілік және лактация» тармағын қараңыз).

Иммунитеті әлсіреген пациенттер

Популяциялық фармакокинетикалық талдау, ересек иммунитеті әлсіреген пациенттерді осельтамивирмен емдеу (4.2 тармақта сипатталғандай), иммунитеті қалыпты, креатинин клиренсінің көрсеткіштері салыстырымды ересек пациенттермен салыстырғанда, белсенді метаболитінің әсеріне ұшыраудың артуына (50 %-ға дейін) алып келетіндігін көрсетіп отыр. Белсенді метаболитінің қауіпсіздік бейіндері шегінің кеңдігі салдарынан, ересек пациенттер үшін олардың иммунитеті әлсіреген субъектілер ретіндегі статусының негізінде дозасын түзету қажет емес. Алайда, иммунитеті әлсіреген және бүйрек функциясының бұзылуы бар ересек пациенттер үшін дозалары 4.2 «Дозалау режимі және қолдану тәсілі» тармағындағы ақпаратқа сәйкес түзетілуі тиіс.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Фармакологиялық қауіпсіздігін, гендік уыттылығын және созылмалы уыттылығын стандартты зерттеулердің негізінде алынған клиникаға дейінгі деректерден адам үшін ерекше қауіптілігі анықталған жоқ. Кеміргіштерге жүргізілген, канцерогенділік ықтималдылығын стандартты зерттеулерінің нәтижелері кейбір ісіктердің туындауы жиілеуінің, адам үшін жоспарланған дозаларын қабылдағанда күтілетін концентрацияларымен рұқсат етілетін концентрациясы шектерін салыстыра отырып, бұл нәтижелер Тамифлю препаратын тіркелген көрсетілімдері бойынша қолданғанда қауіп мен пайдасының арақатынасын өзгертпейді.

Тәулігіне 1500 мг/кг дейінгі (егеуқұйрықтарда) және тәулігіне 500 мг/кг дейінгі (үй қояндарында) дозадағы осельтамивирдің тератогенділігін

зерттеу мақсатындағы зерттеулерде эмбриофетальді дамуға ықпалы анықталған жоқ. Тәулігіне 1500 мг/кг дейінгі дозадағы препараттың егеуқұйрықтардағы фертильділікке әсерін зерттеулерден еркек және ұрғашы жануарлардың репродуктивтік функциясына зиянды әсері анықталған жоқ. Антенатальді және постнатальді даму кезеңдерін зерттеулерде, егеуқұйрықтарда осельтамивирді тәулігіне 1500 мг/кг дозада енгізгенде туу мерзімінің ұзарғаны байқалды: қауіпсіздігінің шегі адам үшін экспозициясы мен егеуқұйрықтарға әсер бермейтін ең жоғарғы дозасы (тәулігіне 500 мг/кг) арасында осельтамивир үшін 480 есе жоғары, ал оның белсенді метаболиті үшін - 44 есе жоғары. Шаранадағы экспозициясы анасындағы осындайдың 15-20%-ын құрады.

Осельтамивир мен белсенді метаболиті емізетін егеуқұйрықтардың сүтіне өтеді. Шектеулі деректер, осельтамивир мен белсенді метаболиті адамда емшек сүтіне өтетіндігін көрсетіп отыр. Жануарларға жүргізілген зерттеулерден алынған деректердің экстраполяциясы нәтижелері бойынша, олардың емшек сүтіндегі мөлшері сәйкесінше, тәулігіне 0.01 мг/ және тәулігіне 0.3 мг құрауы мүмкін.

Теңіз шошқаларына жүргізілген зерттеулер тері сенсбилизациясы ықтималдығын көрсетті. Осельтамивирдің белсенді субстанциясының ең жоғары дозаларын енгізгенде, тестіленген теңіз шошқаларының шамамен 50%-ында терінің эритема түріндегі сенсбилизациясы байқалды. Сонымен қатар, үй қояндарында көздің қайтымды тітіркенуі анықталды.

Ал осельтамивир фосфатының аса жоғары пероральді бір реттік дозалары (ең жоғарғы дозасы 1310 мг/кг) ересек егеуқұйрықтарға әсер етпесе де, ол дозалары егеуқұйрықтардың жетілмеген 7 күндік балаларына уытты әсер берген, соның ішінде жануарлардың өліміне алып келген. Ондай реакциялар 657 мг/кг және одан жоғары дозаларын пайдаланғанда байқалды. Постнатальді кезеңнің 7-нші күнінен 21 күніне дейін тәулігіне 500 мг/кг дозада ұзақ уақыт енгізгенде жағымсыз әсерлер анықталған жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

желатинделген крахмал

повидон К30

натрий кроскармеллозасы

талык

натрий стеарилфумараты

Капсуланың құрамы:

Корпусы:

темірдің (III) қара тотығы E 172

титанның қостотығы E 171

желатин

Қақпақшасы:

темірдің (III) қызыл тотығы E 172

темірдің (III) сары тотығы E 172

титанның қостотығы E 171

желатин

Көк сия:

дегидратацияланған этил спирті

шеллак

бутил спирті

титанның қостотығы E171

FDC Көк 2

SDA-3A спирт

6.2 Үйлесімсіздік

Қатысы жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

7 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 капсуладан поливинилхлорид үлбірден / поливинилдихлорид үлбір мен алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

1 пішінді ұяшықты қаптама медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Алғаш ашылуын бақылау мақсатында, қорапшаға голографиялық қорғағыш жапсырма жабыстырылған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Пайдаланылмаған препаратты және басқа да қалдықтарды утилизациялау ұлттық заң талаптарына сәйкес жүргізіледі.

Суспензияны экстемпоральді дайындау

Егер ішу үшін суспензия дайындауға арналған Тамифлю ұнтағы қолжетімсіз болса

Капсулаларды жұтуға қиналатын ересектерге, жасөспірімдер мен балаларға, сондай-ақ, препарат азайтылған дозаларда қолданылатын адамдарға ішуге арналған 6 мг/мл суспензия түріндегі Тамифлю препаратын пайдалану ұсынылады. Ішуге арналған суспензияны (6 мг/мл) Тамифлю капсулаларынан дайындауға болады (оны дәріхана қызметкері немесе үй жағдайларында пациенттің өзі жасауына болады).

Үй жағдайларында дайындалғанынан гөрі, дәріханада даярланған суспензияны пайдалану ұсынылады. Суспензияны үй жағдайларында дайындау емшарасы жөніндегі толық ақпаратты Тамифлю капсулаларына берілген қосымша парақтан табуға болады («Тамифлю суспензиясын үй жағдайларында дайындау» тармағын қараңыз).

Суспензияны дәріханада немесе үйде дайындау үшін көлемі мен градуировкасы тиісінше шприцтерді дайындау қажет. Екі жағдайда да суспензия дайындау үшін пайдаланылатын шприцтердегі қажетті көлемдерді ерекше белгімен таңбалау ұсынылады.

Суспензияны дәріхана жағдайларында дайындау

Ішуге арналған суспензияны (6 мг/мл) капсулалардан дайындау

Капсулаларды бүтіндей жұта алмайтын ересектер, жасөспірімдер

немесе 1 жасан асқан балалар

Бұл емшара суспензияны (6 мг/мл) бір пациентке 5 күндік емдеу курсы немесе 10 күндік профилактика курсы үшін жеткілікті мөлшерде дайындауды сипаттайды.

Фармацевт суспензияны (6 мг/мл) Тамифлю 75 мг капсулаларынан, құрамында консервант ретінде 0.05% мөлшердегі (салмақ/көлем) натрий бензоаты бар суды пайдалана отырып дайындай алады.

Ең алдымен, 5 күндік емдеу курсы немесе 10 күндік профилактика үшін дайындау және пациентке беру қажет жалпы көлемін есептеп шығару қажет. Қажетті жалпы көлемі төменде келтірілген кестедегі нұсқауларға сәйкес, пациенттің дене салмағына қарай анықталады. Пациент дозаларының көлемін дәл өлшеп ала алуы үшін (дозаларының ең жоғарғы мөлшері: 10; 5 күндік емдеу курсы үшін тәулігіне 2 дозасы), суспензияны дайындау кезінде «өлшеу кезінде жоғалтылуын ескере отырып» бағанында көрсетілген мәндерді ескеру керек.

Дәріханада пациенттің дене салмағына қарай дайындалатын суспензия көлемі (6 мг/мл)

Дене салмағы (кг)	Суспензияны пациенттің дене салмағына қарай дайындау үшін қажетті жалпы көлемі (мл) Өлшеу кезінде жоғалтылуы ескерілмеген	Суспензияны пациенттің дене салмағына қарай дайындау үшін қажетті жалпы көлемі (мл) Өлшеу кезінде жоғалтылуын ескере отырып
10 - 15 кг	50 мл	60 мл немесе 75 мл*
> 15 - 23 кг дейін	75 мл	90 мл немесе 100 мл*
> 23 - 40 кг дейін	100 мл	125 мл
> 40 кг	125 мл	137.5 мл (немесе 150 мл)*

*Капсуланың дозасына байланысты.

Ары қарай, суспензияның (6 мг/мл) жалпы көлемін (жоғарыда келтірілген кестенің негізінде есептеп шығарылған) дайындау үшін қажетті капсулалар саны мен еріткіш (құрамында консервант ретінде 0.05% (салмақ/көлем) натрий бензоаты бар су) мөлшерін келесі кестенің негізінде анықтап алу керек:

Суспензияның жалпы көлемін (6 мг/мл) дайындау үшін қажетті капсулалар саны мен еріткіш көлемі

Суспензияны дайындау үшін қажетті жалпы көлем	Тамифлю капсулаларының қажетті саны (75 мг осельтамивир)	Еріткіштің қажетті көлемі
75 мл	6 капсула (450 мг)	74 мл
100 мл	8 капсула (600 мг)	98.5 мл
125 мл	10 капсула (750 мг)	123.5 мл
137.5 мл	11 капсула (825 мг)	136 мл

Ары қарай, капсулалардан Тамифлю суспензиясын (6 мг/мл) дайындау емшарасын басшылыққа алу қажет:

1. Құрамында консервант ретінде 0.05% (салмақ/көлем) натрий бензоаты бар судың жоғарыда көрсетілген көлемін өлшеуіш шыны стақанға қосыңыз.
2. Тамифлю капсулаларының қажетті санын ашыңыз және әр капсуланың ішіндегісін өлшеуіш шыны стақандағы суға себіңіз.
3. Араластыру үшін қолайлы құрылғының көмегімен капсулалардан шыққан ұнтақты 2 минут бойы суда араластырыңыз.
(Ескертпе: Препараттың белсенді заты осельтамивир фосфаты суда оңай ериді. Суспензия Тамифлю капсулаларының құрамына кіретін кейбір ерімейтін қосымша заттарынан түзіледі).
4. Суспензияны сары түсті шыныдан немесе сары түсті полиэтилентерефталаттан (ПЭТ) жасалған бөтелкеге ауыстырып құйыңыз. Сұйықтық төгілмеуі үшін құйғышты пайдалануға болады.
5. Бөтелкені балалардың ашып алуынан қорғайтын қақпақпен жабыңыз.
6. Бөтелкеге: «Пайдаланар алдында абайлап шайқау қажет» деген жазуы бар затбелгіні жапсыру керек.
(Ескертпе: Пайдаланар алдында суспензияға ауа кіріп кетуі қаупін азайту үшін, бөтелкедегі суспензияны абайлап шайқау қажет).
7. Ата-анаға немесе қамқоршыға барлық емдеу курсы аяқталғаннан кейін қалған ерітіндіні лақтырып тастау қажеттілігін айту керек. Бұл ақпаратты бөтелкеге қосымша затбелгі түрінде жапсыру немесе дәріхана затбелгісіндегі ақпарат түрінде қосу ұсынылады.
8. Бөтелкеге сақтау шарттарына сәйкес жарамдылық мерзімі жазылған затбелгіні жабыстыру керек (6.3 тармағын қараңыз).

Бөтелкеге пациенттің аты, дозалау жөніндегі нұсқаулар, дәрілік препараттың жарамдылық мерзімі, атауы және жергілікті нұсқауларға

сәйкес басқа да қажетті ақпарат жазылған дәріхана затбелгісін жабыстыру керек. Дозалау жөніндегі нұсқаулар келесі кестеде келтірілген.

Дәріханада капсулалардан дайындалған Тамифлю суспензиясын 1 жасқа дейінгі немесе одан үлкендеу балалар үшін дозалау жөніндегі нұсқаулар

Дене салмағы (кг)	Дозасы (мг)	Дозасының көлемі 6 мг/мл	Емдік дозасы (5 күн бойы)	Профилактикалық дозасы (10 күн бойы)
10 - 15 кг	30 мг	5 мл	5 мл тәулігіне екі рет	5 мл тәулігіне бір рет
>15 - 23 кг дейін	45 мг	7.5 мл	7.5 мл тәулігіне екі рет	7.5 мл тәулігіне бір рет
>23 - 40 кг дейін	60 мг	10 мл	10 мл тәулігіне екі рет	10 мл тәулігіне бір рет
>40 кг	75 мг	12.5 мл	12.5 мл тәулігіне екі рет	12.5 мл тәулігіне бір рет

Суспензияны, суспензияның азғантай мөлшерін өлшеп алуға арналған арнайы градуировкаланған шприцпен бірге беру керек. Егер мүмкін болса, әр пациент үшін шприцте, қолайлы дозасына сәйкес келетін белгі жасап берген дұрыс.

Еріткіштің ащы дәмін білдірмеу үшін, қамқоршы адам қажетті дозасын қант қосылған су, шоколадты шәрбат, шие шәрбаты, десерттерге арналған соустар (мысалы, карамель немесе кілегейлі помадка дәмімен) сияқты тәтті сұйық тағам өнімінің тең мөлшерімен араластыруы тиіс.

1 жасқа дейінгі балалар

Бұл емшара суспензияны (6 мг/мл) бір пациентке 5 күндік емдеу курсы немесе 10 күндік профилактика курсы үшін жеткілікті мөлшерде дайындауды сипаттайды.

Фармацевт суспензияны (6 мг/мл) Тамифлю 75 мг капсулаларынан, құрамында консервант ретінде 0.05% мөлшердегі (салмақ/көлем) натрий бензоаты бар суды пайдалана отырып дайындай алады.

Ең алдымен әр пациентке беру үшін жалпы көлемін есептеп шығару қажет. Қажетті жалпы көлемі төменде келтірілген кестеге сәйкес, пациенттің дене салмағына қарай анықталады. Пациент дозаларының көлемін дәл өлшеп ала алуы үшін (дозаларының ең жоғарғы мөлшері: 10; 5 күндік емдеу курсы үшін тәулігіне 2 дозасы), суспензияны дайындау кезінде «өлшеу кезінде жоғалтылуын ескере отырып» бағанында көрсетілген мәндерді ескеру керек.

Дәріханада пациенттің дене салмағына қарай дайындалатын суспензияның көлемі (6 мг/мл)

Дене салмағы (кг)	Суспензияны пациенттің дене салмағына қарай дайындау үшін қажетті жалпы көлемі (мл) Өлшеу кезінде жоғалтылуы ескерілмеген	Суспензияны пациенттің дене салмағына қарай дайындау үшін қажетті жалпы көлемі (мл) Өлшеу кезінде жоғалтылуын ескере отырып
≤7 кг	40 мл дейін	50 мл
>7 - 10 кг дейін	50 мл	60 мл немесе 75 мл*

*Капсуланың дозасына байланысты.

Ары қарай, суспензияның (6 мг/мл) жалпы көлемін (жоғарыда келтірілген кестенің негізінде есептеп шығарылған) дайындау үшін қажетті капсулалар саны мен еріткіш (су, консервант ретінде қосылатын 0.05% (салмақ/көлем) натрий бензоаты) мөлшерін келесі кестенің негізінде анықтап алу керек:

Суспензияның жалпы көлемін (6 мг/мл) дайындау үшін қажетті капсулалар саны және еріткіш көлемі

Суспензия дайындау үшін қажетті жалпы көлем	Тамифлю капсулаларының (75 мг осельтамивир) қажетті саны	Еріткіштің қажетті көлемі
50 мл	4 капсула (300 мг)	49.5 мл
75 мл	6 капсула (450 мг)	74 мл

Ары қарай, капсулалардан Тамифлю суспензиясын (6 мг/мл) дайындау емшарасын басшылыққа алу қажет:

1. Құрамында консервант ретінде 0.05% (салмақ/көлем) натрий бензоаты бар судың жоғарыда көрсетілген көлемін өлшеуіш шыны стақанға қосыңыз.
2. Тамифлю капсулаларының қажетті санын ашыңыз және әр капсуланың ішіндегісін өлшеуіш шыны стақандағы суға себіңіз.
3. Араластыру үшін қолайлы құрылғының көмегімен капсулалардан шыққан ұнтақты 2 минут бойы суда араластырыңыз.
(Ескертпе: Препараттың белсенді заты осельтамивир фосфаты суда оңай ериді. Суспензия Тамифлю капсулаларының құрамына кіретін кейбір ерімейтін қосымша заттарынан түзіледі.)

4. Суспензияны сары түсті шыныдан немесе сары түсті полиэтилентерeftалаттан (ПЭТ) жасалған бөтелкеге ауыстырып құйыңыз. Сұйықтық төгілмеуі үшін құйғышты пайдалануға болады.
5. Бөтелкені балалардың ашып алуынан қорғайтын қақпақпен жабыңыз.
6. Бөтелкеге: «Пайдаланар алдында абайлап шайқау қажет» деген жазуы бар затбелгіні жабыстыру керек.
(Ескертпе: Пайдаланар алдында суспензияға ауа кіріп кетуі қаупін азайту үшін, бөтелкедегі суспензияны абайлап шайқау қажет.)
7. Ата-анаға немесе қамқоршыға барлық емдеу курсы аяқталғаннан кейін қалған ерітіндіні лақтырып тастау қажеттілігін айту керек. Бұл ақпаратты бөтелкеге қосымша затбелгі түрінде жабыстыру немесе дәріхана затбелгісіндегі ақпарат түрінде қосу ұсынылады.
8. Бөтелкеге сақтау шарттарына сәйкес жарамдылық мерзімі жазылған затбелгіні жабыстыру керек (6.3 тармағын қараңыз).

Бөтелкеге пациенттің аты, дозалау жөніндегі нұсқаулар, дәрілік препараттың жарамдылық мерзімі, атауы және жергілікті нұсқауларға сәйкес басқа да қажетті ақпарат жазылған дәріхана затбелгісін жабыстыру керек. Дозалау жөніндегі нұсқаулар келесі кестеде келтірілген.

Дәріханада 1 жасқа дейінгі балалар үшін капсулалардан дайындалған Тамифлю суспензиясын дозалау жөніндегі нұсқаулар

Дене салмағы (0.5 кг дейін дөңгелектенген)	Дозасы (мг)	Дозаның көлемі 6 мг/мл	Емдік дозасы (5 күн бойы)	Профилактикалық дозасы (10 күн бойы)	Шприцтің көлемі (градуировка алшақтығы 0.1 мл)
3 кг	9 мг	1.5 мл	тәулігіне 2 рет 1.5 мл	тәулігіне 1 рет 1.5 мл	2.0 мл немесе 3.0 мл
3.5 кг	10.5 мг	1.8 мл	тәулігіне 2 рет 1.8 мл	тәулігіне 1 рет 1.8 мл	2.0 мл немесе 3.0 мл
4 кг	12 мг	2.0 мл	тәулігіне 2 рет 2.0 мл	тәулігіне 1 рет 2.0 мл	3.0 мл
4.5 кг	13.5 мг	2.3 мл	тәулігіне 2 рет 2.3 мл	тәулігіне 1 рет 2.3 мл	3.0 мл
5 кг	15 мг	2.5 мл	тәулігіне 2 рет 2.5 мл	тәулігіне 1 рет 2.5 мл	3.0 мл
5.5 кг	16.5 мг	2.8 мл	тәулігіне 2 рет 2.8 мл	тәулігіне 1 рет 2.8 мл	3.0 мл
6 кг	18 мг	3.0 мл	тәулігіне 2 рет 3.0 мл	тәулігіне 1 рет 3.0 мл	3.0 мл (немесе 5.0 мл)
6.5 кг	19.5 мг	3.3 мл	тәулігіне 2 рет 3.3 мл	тәулігіне 1 рет 3.3 мл	5.0 мл
7 кг	21 мг	3.5 мл	тәулігіне 2 рет 3.5 мл	тәулігіне 1 рет 3.5 мл	5.0 мл
7.5 кг	22.5 мг	3.8 мл	тәулігіне 2 рет 3.8 мл	тәулігіне 1 рет 3.8 мл	5.0 мл
8 кг	24 мг	4.0 мл	тәулігіне 2 рет 4.0 мл	тәулігіне 1 рет 4.0 мл	5.0 мл
8.5 кг	25.5 мг	4.3 мл	тәулігіне 2 рет 4.3 мл	тәулігіне 1 рет 4.3 мл	5.0 мл
9 кг	27 мг	4.5 мл	тәулігіне 2 рет 4.5 мл	тәулігіне 1 рет 4.5 мл	5.0 мл
9.5 кг	28.5 мг	4.8 мл	тәулігіне 2 рет 4.8 мл	тәулігіне 1 рет 4.8 мл	5.0 мл
10 кг	30 мг	5.0 мл	тәулігіне 2 рет 5.0 мл	тәулігіне 1 рет 5.0 мл	5.0 мл

Суспензияны, суспензияның азғантай мөлшерін өлшеп алуға арналған арнайы градуировкаланған шприцпен бірге беру керек. Егер мүмкін болса, әр пациент үшін шприцте, қолайлы дозасына сәйкес келетін белгі жасап берген дұрыс.

Еріткіштің ащы дәмін білдірмеу үшін, қамқоршы адам қажетті дозасын қант қосылған су, шоколадты шәрбат, шие шәрбаты, десерттерге арналған соустар (мысалы, карамель немесе кілегейлі помадка дәмімен) сияқты тәтті сұйық тағам өнімінің тең мөлшерімен араластыруы тиіс.

Суспензияны үй жағдайларында дайындау

Егер «Тамифлю, ішуге арналған суспензия дайындауға арналған ұнтақ» препараты қолжетімсіз болса, дәріханада Тамифлю капсулаларынан дайындалған суспензияны пайдалану керек (жоғарыдағы егжей-тегжейлі нұсқаулықтарды қараңыз). Егер дәріханада дайындалған суспензия да қолжетімсіз болса, оны үй жағдайларында дайындауға болады.

Суспензияның қажетті дозасын алу үшін, Тамифлю капсулаларын ашып және олардың ішіндегісін сай келетін тәтті тағамдық өнімнің аздаған мөлшерімен (ең көбі бір шай қасық) араластыра отырып пайдалануға болады. Ащы дәмін қант қосылған су, шоколадты шәрбат, шие шәрбаты, десерттерге арналған соустар (мысалы, карамель немесе кілегейлі помадка дәмімен) сияқты өнімдердің көмегімен білдірмеуге болады. Қоспаны араластыру қажет, содан кейін пациент оны түгелдей ішуі тиіс. Қоспаны дайындағаннан кейін бірден жұту керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

Grenzacherstrasse 124, CH-4058, Базель

Швейцария

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

«Рош Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы,

050020, Алматы қ.,

Луганский к-сі, 137 үй

Телефон + 7 (727) 321-24-24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№004498

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ)

Алғашқы тіркелген күні: 14 сәуір 2006 жыл

Тіркеудің соңғы ұзартылған күні: 10 қараша 2016 жыл

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады