

Збирен извештај за особините на лекот



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Tamiflu 30 mg тврди капсули

Tamiflu 45 mg тврди капсули

Tamiflu 75 mg тврди капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една тврда капсула содржи oseltamivir phosphate која одговара на 30 mg, 45 mg, 75 mg oseltamivir.

За целосна листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Тврда капсула (капсула)

Капсулата се состои од светло жолто непроѕирно тело со натпис "ROCHE" и светло жолта непроѕирна капсулна капа со натпис "30 mg". Натписите се со сина боја.

Капсулата се состои од сиво непроѕирно тело со натпис "ROCHE" и сива непроѕирна капсулна капа со натпис "45 mg". Натписите се со сина боја.

Капсулата се состои од сиво непроѕирно тело со натпис "ROCHE" и светло жолта непроѕирна капсулна капа со натпис "75 mg". Натписите се со сина боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

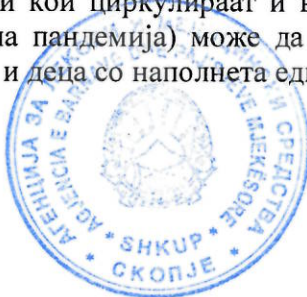
4.1 Терапевтски индикации

Лекување на грип

Tamiflu е индициран кај возрасни пациенти и деца, вклучувајќи и новороденчиња, кои имаат симптоми типични за грип, кога вирусот на грип е раширен во заедницата. Докажана е ефикасност ако лекувањето започне во рамки на два дена од појава на првите симптоми.

Превенција на грип

- Превенција кај деца со наполнета една година и постари пациенти после контакт со лице кое е клинички дијагностицирано со грип за време кога вирусот кружи во заедницата.
- Соодветната употреба на лекот Tamiflu за превенција на грип се одредува посебно за секој случај, врз основа на околностите и популацијата на која и е потребна заштита. Во определени случаи (на пример во случај на несоодветност помеѓу видовите на вируси кои циркулираат и видовите на вируси кои се во вакцината како и во случај на пандемија) може да се размисли за сезонска превенција кај возрасни пациенти и деца со наполнета една година или постари.



- Tamiflu е индициран за превенција на грип кај доенчиња помали од 1 година после нивна изложеност на вирусот на грип за време на пандемија (видете дел 5.2).

Tamiflu не е замена за вакцинирање против грип

За употреба на антивирусни лекови за лекување и превенција од грипот треба да се одлучи врз основа на службени препораки. Пред да се донесе одлука за употреба на oseltamivir за лекување и превенција од грипот, треба да се земат во предвид сознанијата за својствата на циркулирачкиот вирус на грип, достапните информации за обрасците на осетливост на лекот против грип за секоја сезона и влијанието на болеста врз различни географски подрачја и популации на пациенти (видете дел 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Tamiflu тврди капсули и Tamiflu суспензија се биеквивалентни фармацевтски форми. Дози од 75 mg можат да се употребат како:

- Една капсула од 75 mg или
- Една капсула од 30 mg плус една капсула од 45 mg или
- Една доза од 30 mg плус една доза од 45 mg суспензија.

Комерцијално произведениот Tamiflu прашок за орална суспензија (6 mg/ml) е производ на кој му се дава предност кај педијатриски и возрасни пациенти кои имаат потешкотии при голтање на капсули, или ако се потребни помали дози од лекот.

Возрасни и адолесценти на возраст од 13 години или постари

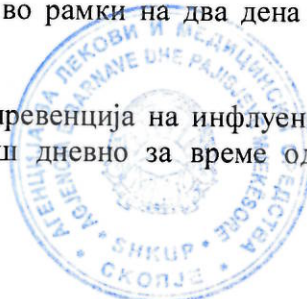
Лекување: Препорачана доза на oseltamivir за адолесценти (на возраст од 13 до 17 години) и возрасни изнесува 75 mg двапати дневно во тек на 5 дена.

Телесна тежина	Препорачана доза за време од 5 дена	Препорачана доза за време од 10 дена * Имунокомпромитирани пациенти
> 40 kg	75 mg двапати дневно	75 mg двапати дневно

* Препорачаното времетраење на терапијата кај имунокомпромитирани возрасни и адолесценти е 10 дена. За повеќе информации види во Посебни популации, Имунокомпромитирани пациенти.

Лекувањето треба да започне што е можно побрзо, во рамки на два дена по појава на симптомите на инфлуенца.

Превенција по изложување: Препорачаната доза за превенција на инфлуенца по близок контакт со заразено лице е 75 mg oseltamivir еднаш дневно за време од 10 дена за адолесценти (13 до 17 години) и возрасни.



Телесна тежина	Препорачана доза за време од 10 дена	Препорачана доза за време од 10 дена Имунокомпромитирани пациенти
> 40 kg	75 mg еднаш дневно	75 mg еднаш дневно

Лекувањето треба да започне што е можно побрзо, во рамки на два дена после контактот со заразеното лице.

Превенција за време на епидемија на грип во заедницата: препорачана доза за превенција на грип за време на појава на епидемија во заедницата изнесува 75 mg oseltamivir еднаш дневно за време од најмалку 6 недели (или до 12 недели кај имунокомпромитирани пациенти, види дел 4.4, 4.8 и 5.1).

Педијатриска популација

Деца на возраст од 1 до 12 години

За доенчиња и деца на возраст од 1 година или постари на располагање се Tamiflu 30 mg, 45 mg и 75 mg капсули и орална суспензија.

Лекување: За доенчиња и деца на возраст од 1 година и постари се препорачува следното дозирање прилагодено според телесна тежина:

Телесна тежина	Препорачана доза во тек на 5 дена	Препорачана доза во тек на 10 дена * Имунокомпромитирани пациенти
10 kg до 15 kg	30 mg двапати дневно	30 mg двапати дневно
> 15 kg до 23 kg	45 mg двапати дневно	45 mg двапати дневно
> 23 kg до 40 kg	60 mg двапати дневно	60 mg двапати дневно
> 40 kg	75 mg двапати дневно	75 mg двапати дневно

- Препорачаното времетраење на терапија кај имунокомпромитирани деца (≥ 1 годишна возраст) е 10 дена. За повеќе информации види во Посебни популации, Имунокомпромитирани пациенти.



Лекувањето мора да започне што е можно побрзо, во рамки на два дена после појава на симптомите на грип.

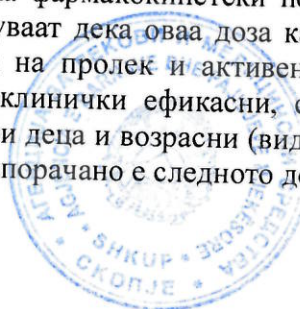
Превенција после изложеност на вирусот: Препорачана превентивна доза на лекот Tamiflu после изложеност на вирусот изнесува:

Телесна тежина	Препорачана доза во тек на 10 дена	Препорачана доза во тек на 10 дена кај имунокомпромитирани пациенти
10 kg до 15 kg	30 mg еднаш дневно	30 mg еднаш дневно
> 15 kg до 23 kg	45 mg еднаш дневно	45 mg еднаш дневно
> 23 kg до 40 kg	60 mg еднаш дневно	60 mg еднаш дневно
> 40 kg	75 mg еднаш дневно	75 mg еднаш дневно

Превенција за време на епидемија на грип во заедницата: Превенција за време на епидемија на грип не е истражувана кај деца помали од 12 години.

Доенчиња на возраст од 0-12 месеци

Лекување: Препорачана терапевтска доза за доенчиња на возраст од 0–12 месеци изнесува 3 mg/kg два пати дневно. Препораката се базира на фармакокинетски податоци како и податоци за безбедна употреба на лекот, кои укажуваат дека оваа доза кај доенчиња на возраст од 0–12 месеци обезбедува концентрација на пролек и активен метаболит во плазмата за кои се претпоставува дека ќе бидат клинички ефикасни, со безбедносен профил кој е споредлив со оној забележан кај постари деца и возрасни (видете дел 5.2). За лекување на доенчиња на возраст од 0–12 месеци препорачано е следното дозирање:



Телесна тежина *	Препорачана доза во тек на 5 дена	Препорачана доза во тек на 10 дена ** имунокомпромитирани пациенти
3 kg	9 mg двапати дневно	9 mg двапати дневно
4 kg	12 mg двапати дневно	12 mg двапати дневно
5 kg	15 mg двапати дневно	15 mg двапати дневно
6 kg	18 mg двапати дневно	18 mg двапати дневно
7 kg	21 mg двапати дневно	21 mg двапати дневно
8 kg	24 mg двапати дневно	24 mg двапати дневно
9 kg	27 mg двапати дневно	27 mg двапати дневно
10 kg	30 mg двапати дневно	30 mg двапати дневно

*Оваа табела не може да ги содржи сите можни тежини во оваа популација. За сите пациенти помлади од 1 година дозата треба да се одредува на база на 3 mg/kg, без разлика на тежината на пациентот. Лекувањето треба да започне што е можно побрзо, во рамки на два дена од појава на симптомите на грип

** Препорачаното времетраење кај имунокомпромитирани деца (0-12 месечна возраст) е 10 дена. За повеќе информации види во Посебни популации, Имунокомпромитирани пациенти.

Оваа препорака за дозирање не е наменета за недоносени доенчиња, односно доенчиња во постконцептиска возраст помала од 36 недели. Нема доволно податоци за вакви пациенти кај кои можеби ќе биде потребно различно дозирање поради недоволна зрелост на физиолошките функции.

Превенција по изложеност на вирусот на грип: За време на појава на пандемија препорачана доза за превенција на грип кај доенчиња помлади од 1 година изнесува половина од дневната терапевтска доза. Препораката се базира врз основа на клинички податоци за доенчиња и деца на возраст од 1 година или поголеми и возрасни пациенти, според кои половина од дневната терапевтска доза е клинички ефикасна за превенција на грип. При превенција на грип за доенчиња на возраст од 0–12 месеци препорачано е следното дозирање (видете 5.2 за симулација на изложеност на вирусот):



Возраст	Препорачана доза во тек на 10 дена	Препорачана доза во тек на 10 дена Имунокомпромитирани пациенти
0 - 12 месеци	3 mg/kg еднаш дневно	3 mg/kg еднаш дневно

Оваа препорака на дозирање не е наменета за недоносени доенчиња, односно доенчиња во постконцептиска возраст помала од 36 недели. Нема доволно податоци за вакви пациенти кај кои можеби е потребно различно дозирање поради недоволна зрелост на физиолошките функции.

Превенција за време на епидемија на грип во заедница: Превенција за време на епидемија на грип не е истражувана кај деца на возраст од 0–12 месеци.

За упатство за „ex tempore“ подготовка на лекот видете дел 6.6.

Посебна популација

Нарушена функција на црн дроб

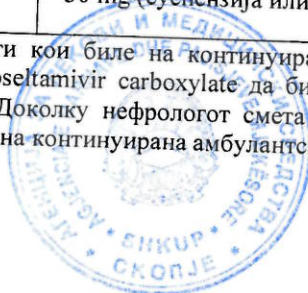
Кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб не е потребно прилагодување на дозата ниту за лекување ниту пак за превенција од грип. Кај деца со нарушена функција на црниот дроб не се спроведени истражувања.

Нарушена функција на бубрези

Лекување на грип: Кај возрасни и адолесценти (на возраст од 13 до 17 години) со умерена или тешко оштетена функција на бубрезите се препорачува прилагодување на дозата. Препорачаните дози се наведени во следната табела.

Клиренс на креатинин	Препорачана доза за лекување
> 60 (ml/min)	75 mg двапати дневно
> 30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензија или капсула) двапати дневно
> 10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензија или капсула) еднаш дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препорачува (не се достапни податоци)
Пациенти на хемодијализа	30 mg после секоја хемодијализа
Пациенти на перитонеална дијализа*	30 mg (суспензија или капсула) еднакратна доза

*податоците се добиени од студии на пациенти кои биле на континуирана амбулантска перитонеална дијализа (CAPD), се очекува од клиренсот на oseltamivir carboxylate да биде поголем ако се употребува автоматизирана перитонеална дијализа (APD). Доколку нефрологот смета дека е потребно, може да се промени обликот на лекување од автоматизирана на континуирана амбулантска перитонеална дијализа.



Превенција на грип: Кај возрасни и адолсенти (на возраст од 13 до 17 години) со умерено или тешко оштетување на функцијата на бубрезите се препорачува прилагодување на дозата, според следната табела.

Клиренс на креатинин	Препорачана доза за лекување
> 60 (ml/min)	75 mg еднаш дневно
> 30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензија или капсула) еднаш дневно
> 10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензија или капсула) секој втор ден
≤ 10 (ml/min)	Не се препорачува (не се достапни податоци)
Пациенти на хемодијализа	30 mg после секоја втора хемодијализа
Пациенти на перитонеална дијализа*	30 mg (суспензија или капсула) еднаш неделно

*податоците се добиени од студии на пациенти кои биле на континуирана амбулантска перитонеална дијализа (CAPD), притоа се очекува клиренсот на oseltamivir carboxylate да биде поголем ако се употребува автоматизирана перитонеална дијализа (APD). Доколку нефрологот смета дека е потребно, може да се промени обликот на лекување од автоматизирана на континуирана амбулантска перитонеална дијализа.

Нема доволно клинички податоци за доенчиња и деца (на возраст од 12 години и помлади) со оштетена функција на бубрези за да може да се даде препорака на дозирање.

Стари лица

Не е потребно прилагодување на дозата, освен ако нема докази за умерено или тешко оштетување на функцијата на бубрезите.

Имунокомпромитирани пациенти

Третман: За третман од грип, препорачаното времетраење на терапијата кај имунокомпромитирани пациенти е 10 дена (видете делови 4.4, 4.8 и 5.1). Нема потреба од прилагодување на дозите. Третманот треба да се започне што е можно поскоро во првите два дена од почетокот на симптомите на грип.

Сезонска профилакса: Кај имунокомпромитирани пациенти евалуирано е подолго времетраење на профилакса на сезонски грип, до 12 недели (видете делови 4.4, 4.8 и 5.1).

Метод на администрација

Перорална употреба.

Пациенти кои не можат да ја проголтаат капсулата, можат да примат соодветна доза на Tamiflu суспензија.



4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања за употреба на лекот

Oseltamivir е ефикасен само против болести предизвикани од вирусите на грип. Нема докази за ефикасност на oseltamivir за било кои други болести предизвикани од други причинители (видете дел 5.1).

Tamiflu не е замена за вакцинирање против грип. Употребата на лекот Tamiflu не треба да влијае на одлуката за годишно вакцинирање на поединци против грип. Заштитата од грип трае само додека се употребува Tamiflu. Tamiflu треба да се користи за лекување и превенција на грип само ако врз основа на доверливи епидемиолошки податоци може да се заклучи дека грипот кружи во заедницата.

Се покажало дека осетливоста на циркуирачките видови на вирусот на грип на oseltamivir се многу променливи (видете дел 5.1). Затоа, кога се одлучува за употребата на лекот Tamiflu, оној кој го препишува лекот мора да ги земе во предвид најновите достапни информации за обрасците за осетливост на Tamiflu на моментално циркуирачките видови на вирусот на грип.

Тешки пропратни медицински состојби

Не се достапни информации за безбедноста и ефикасноста на oseltamivir кај пациенти со било која медицински сериозна или нестабилна состојба за која можеби е потребна хоспитализација.

Имунокомпромитирани пациенти

Ефикасноста на oseltamivir за лекување или профилакса на грип кај имунокомпромитирани пациенти не е со сигурност утврдена. Сепак, времетраењето на третманот на грип кај имунокомпромитирани возрасни пациенти треба да биде 10 дена, бидејќи за оваа група на пациенти нема студии со oseltamivir со пократко времетраење (видете дел 5.1).

Болест на срце/болест на респираторен систем

Ефикасноста на oseltamivir при лекување на пациенти со хронични болести на срцето и/или респираторниот систем не е утврдена. Во групата на тие пациенти не е забележана разлика во зачестеност на појава на компликации помеѓу пациентите лекувани со oseltamivir или оние лекувани со плацебо (видете дел 5.1).

Педијатриска популација

Моментално нема достапни податоци врз основа на кои може да се даде препорака за дози кај недоносени новороденчиња (< 36 недели постконцептиска возраст).

Тешко оштетување на функција на бубрезите

Прилагодување на дозата се препорачува за лекување и превенција на грип кај адолесценти (на возраст од 13 до 17 години) и возрасни пациенти со тешко оштетување на



функцијата на бубрезите. За доенчиња и деца (на возраст од 1 година и постари) со оштетена функција на бубрезите нема доволно клинички податоци за да можат да се дадат препораки за дозирање (видете делови 4.2 и 5.2).

Невропсихијатриски настани

Невропсихијатриски настани се пријавени за време на лекување со лекот Tamiflu кај пациенти заболени од грип, особено кај деца и адолесценти. Такви настани се јавиле и кај заболени од грип кои не употребувале oseltamivir. Пациентите треба внимателно да се следат во однос на промени во однесувањето, а бенефитот и ризикот од продолжување на лекувањето треба поединечно да се процени за секој пациент (видете дел 4.8).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Фармакокинетските својства на oseltamivir, како што се слабо врзување за протеини и независен метаболизам од CYP450 и глукуронидазниот систем (видете дел 5.2), упатува на тоа дека по пат на тие механизми не се веројатни значајни клинички интеракции со други лекови.

Probenicid

Не е потребно прилагодување на дозата ако Tamiflu се употребува заедно со probenicid кај пациенти со нормална функција на бубрезите. Заедничка употреба со probenicid, потенциен инхибитор на анјонскиот пат на ренална тубуларна секреција, резултира со приближно двојно зголемување на количината на активниот метаболит на oseltamivir.

Amoxicillin

Oseltamivir нема фармакокинетски интеракции со amoxicillin, кој се излачува по истиот пат, што укажува дека интерекцијата на oseltamivir по тој пат е слаба.

Елиминација преку бубрези

Клинички значајни интеракции со други лекови кои би вклучувале конкуренција за ренална тубуларна секреција не се веројатни поради познати безбедносни терапевтски граници на тие лекови, елиминациони карактеристики на активниот метаболит (гломеруларна филтрација и анјонска тубуларна секреција) како и капацитетот за излачување преку тие патишта. Меѓутоа, oseltamivir мора внимателно да се препишува кај пациенти кои истовремено употребуваат лекови со мала терапевтска граница кои се излачуваат на ист начин (на пример chlorpropamide, methotrexate, phenylbutazone).

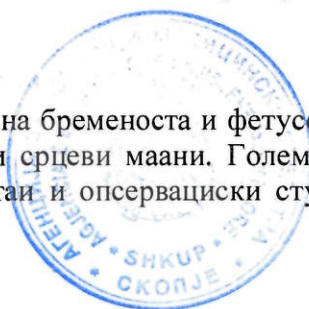
Додатни податоци

Не се забележани фармакокинетски интеракции на oseltamivir и неговиот главен метаболит при заедничка употреба на oseltamivir со paracetamol, acetylsalicylic acid, cimetidine, антациди (магнезиум и алуминиум хидроксид како и калциум карбонат), rimantadine или warfarin (кај пациенти на стабилна терапија со варфарин и без инфлуенца).

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Грипот е поврзан со несакан исход на бременоста и фетусот, со ризик од големи вродени малформации, вклучувајќи вродени срцеви маани. Голем број на податоци за бремени жени од пост-маркетиншки извештаи и опсервациони студии (повеќе од 1000 изложени



резултати од првиот триместар) не укажуваат на малформација ниту на фето/неонатална токсичност.

Сепак, во една опсервациска студија, додека целокупниот малформациски ризик не бил зголемен, резултатите за големи вродени срцеви дефекти дијагностицирани 12 месеци по раѓање не биле конечни. Во оваа студија, стапката на големи вродени срцеви дефекти по изложеност со oseltamivir за време на првиот триместар изнесувал 1,76% (7 новороденчиња од 397 бремености) споредено со 1,01% од неизложените бремености од општата популација (Odds Ratio 1,75, 95% интервал на доверба 0,51 до 5,98, статистички незначајно). Оваа студија била премногу мала за со сигурност да ги оцени индивидуалните типови на големи малформации; дури жените изложени на oseltamivir и жените кои не биле изложени не можат целосно да бидат споредени во зависност од тоа дали имале или немале грип.

Лекот Tamiflu може да биде употребуван за време на бременост доколку е клинички индицирано и по разгледување на достапните информации за безбедност и бенефит (за податоци за бенефит кај бремени жени, ве молиме погледнете го делот 5.1 „Третман на грип кај бремени жени“) и патогеност на циркулирачкиот вид на вирусот на грип.

Доене

Забележано е дека за време на лактациски период кај женките стоарци, oseltamivir и неговиот активен метаболит се излачуваат во млекото. Достапни се многу ограничени податоци за доенчиња кои се хранеле со млекото на мајката која употребувала oseltamivir како и за излачување на oseltamivir во мајчиното млеко. Според ограничени податоци oseltamivir и неговите метаболити се пронајдени во мајчиното млеко, но во ниски концентрации кои би резултирале со субтерапевтски дози кај доенчињата. Со оглед на овој податок, патогеноста на циркулирачкиот вид на вирусот на грип и општата состојба на доилката, може да се размисли за употреба на лекот oseltamivir доколку постои јасна очекувана корист за доилката.

Плодност

Врз основа на претклинички податоци нема докази дека Tamiflu влијае на машката или женската плодност (видете дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Tamiflu не влијае на способноста на управување со возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Краток опис на безбедносниот профил

Вкупниот профил на безбедноста на лекот Tamiflu се базира на податоци кои потекнуваат од 6049 возрасни пациенти/адолесценти и 1473 педијатриски пациенти кои примиле Tamiflu или плацебо за лекување на грип, како и податоци соберени од 3990 возрасни пациенти/адолесценти, како и 253 педијатриски пациенти кои примиле Tamiflu или плацебо или не примале терапија поради профилакса на грип во склоп на клинички студии. Покрај тоа, 199 имунокомпромитирани возрасни пациенти примиле Tamiflu за третман на грип и 475 имунокомпромитирани пациенти (вклучувајќи 18 деца, од кои 10 примале Tamiflu, а 8 плацебо) примиле Tamiflu или плацебо поради профилакса од грип.

Најчести пријавени несакани реакции кај возрасни пациенти/адољсценти биле мачнина и повраќање во студиите за лекување, и мачнина во студиите за превенција. Кај повеќето случаи, наведените несакани реакции се појавиле еднократно, при првиот или вториот ден од употреба на лекот и спонтано се повлекле во рок од 1-2 дена. Најчесто пријавена несакана реакција кај деца било повраќањето. Кај повеќето пациенти овие несакани реакции не предизвикале прекин на употреба на лекот Tamiflu.

Во периодот после ставање на лекот oseltamivir во промет ретко се забележани следниве несакани реакции: анафилактичка и анафилатоидна реакција, нарушување на црниот дроб (флуминален хепатитис, нарушена функција на црниот дроб и жолтица), ангионевротски синдром, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза, крварење во дигестивниот тракт и невропсихијатриски нарушувања (за невропсихијатриски нарушувања, видете дел 4.4).

Табеларен приказ на несакани реакции

Во продолжение наведени се несакани реакции според следниве категории:

многу често ($\geq 1/10$)

често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

помалку често ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$)

ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$)

многу ретко ($< 1/10\ 000$)

непознато (не може да се процени од достапните податоци). Несаканите реакции се додадени во соодветна категорија во табелите соопред добиените анализи од клиничките студии.

Лекување и превенција на грип кај возрасни пациенти и адољсценти:

Во табела 1 наведени се несакани реакции кои биле најчести во студиите за лекување и превенција кај возрасни пациенти и адољсценти при препорачаните дози (75 mg два пати дневно во тек на 5 дена за лекување, односно 75 mg еднаш дневно за максимално време од 6 недели со цел профилакса).

Безбедносниот профил забележан кај пациенти кои примале препорачана доза на Tamiflu за профилакса (75 mg еднаш дневно за максимално од 6 недели) бил квантитативно сличен со оној забележан во студиите за лекување иако лекот подолго се употребувал во студиите за профилакса.

Табела 1 Несакани реакции забележани во студии на лекување и превенција на грип со лекот Tamiflu кај возрасни пациенти и адољсценти после ставање на лекот во промет

Класификација според органски систем	Несакани реакции според зачестеноста			
	Многу често	Често	Помалку често	Ретко
Инфекции и инфестации		Бронхитис, Херпес симплекс, Назофарингитис,		

Класификација според органски систем	Несакани реакции според зачестеноста			
	Многу често	Често	Помалку често	Ретко
		Инфекција на горни дишни патишта, синуситис		
Нарушување на крвта и лимфниот систем				тромбоцитопенија
Нарушување на имунолошки систем			Хиперсензитивни реакции	Анафилактичка реакција, анафилактична реакција
Психијатриски нарушувања				Агитација, ненормално однесување, анксиозност, конфузија, делузија, делириум, халуцинации, кошмари, самоповредување
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Несоница	Променето ниво на свесност, конвулзија	
Нарушување на очите				Пречки во видот
Нарушување на срцето			Срцева аритмија	
Нарушување на респираторниот систем, градите и средоградие		Кашлица, болка во грб, ринореа		
Нарушување на гастроинтестиналниот систем	Мачнина	Повраќање, болка во стомак (вклучувајќи болка во горниот дел на абдоменот), диспепсија		Гастроинтестинално крварење, хеморагичен колитис
Нарушувања на хепатобилијарен систем			Зголемено ниво на црндробни ензими	Флуминален хепатитис, слабост на црн дроб, хепатитис
Нарушување на кожата и			Егзема, дерматитис, осип,	Ангioneвротски едем, мултиформен



Класификација според органски систем	Несакани реакции според зачестеноста			
	Многу често	Често	Помалку често	Ретко
поткожното ткиво			уртикарија	еритрем, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза
Општи нарушувања и реакции на место на употреба		Болка, зашеметеност (вклучувајќи и вртоглавица), замор, пирексија, болки во екстремитетите		

Лекување и превенција на грип кај деца:

Во клинички студии за употреба на oseltamivir при лекување на грип учествувале вкупно 1473 деца (вклучувајќи здрави деца на возраст од 1-12 години и деца заболени од астма на возраст од 6-12 години). Од нив вкупно 851 дете примило oseltamivir орална суспензија. Вкупно 158 деца примиле препорачана доза на Tamiflu еднаш дневно и тоа во студија на профиласка после изложување на вирусот во населението (n=99), во педијатриска студија за сезонска профилакса во времетраење од 6 недели (n=49) како и во педијатриска студија за сезонска профилакса кај имунокомпромитирани пациенти во времетраење од 12 недели (n=10).

Во табела 2 се прикажани најчесто пријавените несакани дејства во педијатриски клинички студии.

Табела 2 Несакани реакции забележани во студиите за лекување и превенција на грип со лекот Tamiflu кај деца (дозирање врз основа на возраст/телесна тежина [30 mg до 75 mg еднаш дневно])

Класификација според органски систем	Несакани реакции според зачестеност			
	Многу често	Често	Помалку често	Ретко
Инфекции и инфестации		Отитис медиа		
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка		
Нарушување на очите		Конјуктивитис (вклучително црвенило на око, секрет од око и болка во око)		



Класификација според органски систем	Несакани реакции според зачестеност			
	Многу често	Често	Помалку често	Ретко
Нарушување на увото и лабиринтот		Болка во уво	Нарушување на тапанчињата	
Нарушување на респираторниот систем, градите и средоградие	Кашлица, конгестија на нос	ринореа		
Нарушување на дигестивниот систем	Повраќање	болка во стомак (вклучувајќи болка во горниот дел на абдоменот), диспепсија мачнина		
Нарушување на кожата и поткожното ткиво			Дерматитис (вклучувајќи алергиски и атопичен дерматитис)	

Опис на одбрани несакани дејства:

Психијатриски нарушувања и нарушување на нервниот систем

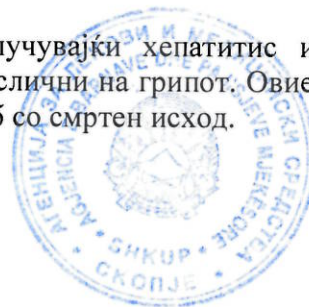
Грипот може да се поврзе со бројни невролошки симптоми и промени во однесување кои можат да вклучуваат настани како што се халуцинација, делириум и ненормално однесување, кои во некои случаи можат да завршат со смртен исход. Овие настани можат да настапат кај енцефалитис или енцефалопатија, а можат да се јават и без очигледна тешка болест.

Во периодот после ставање на лекот во промет кај пациенти заболени од грип кои примиле Tamiflu пријавени се конвулзии и делириум (вклучувајќи симптоми како што се нарушено ниво на свесност, конфузија, ненормално однесување, делузија, халуцинација, агитација, анксиозност и ноќни кошмари), кои во многу мал број на случаи довеле до смрт или самоповредување. Овие настани пред сè се забележани кај педијатриски пациенти и асолесценти и честопати изненадно започнувале и брзо се повлекувале. Придонесот на Tamiflu за овие настани сеуште не е познат. Вакви невропсихијатриски настани, исто така се забележани кај пациенти од грип кои не примале Tamiflu.

Хепатобилијарни болести

Болести на црниот дроб и жолчката, вклучувајќи хепатитис и покачено ниво на црnodробни ензими кај пациенти со болести слични на грипот. Овие случаи вклучуваат и флуминантен хепатитис и слабост на црн дроб со смртен исход.

Други специјални популации



Педијатриска популација (доенчиња помлади од една година)

Во две студии спроведени со цел одредување на фармакокинетски и фармакодинамски параметри, како и безбедносен профил на терапија со oseltamivir кај 135 деца помлади од една година заразени со грип, безбедносниот профил бил сличен помеѓу групите од различна возраст, а најчести пријавувани несакани дејства биле повраќање, дијареа и пеленски осип (видете дел 5.2). Недостапни се податоци за доенчиња во постконцепциска возраст помала од 36 недели.

Достапните податоци за безбедност на oseltamivir употребен за лекување на грип кај доенчиња помлади од една година, собрани од проспективни и ретроспективни опсервациски студии (во кои биле вклучени повеќе од 2400 доенчиња од таа возрасна група), истражување на епидемиолошката база на податоци и постмаркетиншки извештаи, укажуваат дека профилот на безбедност кај доенчиња помлади од една година е сличен на утврдениот безбедносен профил на деца на возраст од една година и постари.

Стари лица и пациенти со хронични болести и/или болести на респираторниот систем

Популацијата вклучена во студиите за лекување на грип се состоела од здрави возрасни пациенти/адолесценти и "ризични" пациенти (пациенти со зголемен ризик за развој на компликации поврзани со грип како што се стари лица и пациенти со хронична болест на срце или респираторен систем). Безбедносниот профил кај "ризичните" пациенти, општо земено е квалитативно сличен со безбедносниот профил кај здрави пациенти и адолесценти.

Имунокомпромитирани пациенти

Во двојно слепа студија за третман на грип, вкупно 199 возрасни имунокомпромитирани пациенти (кај кои може да се оцени безбедноста) биле рандомизирани да примаат Tamiflu 10 дена: 98 пациенти примиле стандардна доза (75 mg два пати на ден) и 101 пациент ја добил двојната доза (150 mg двапати дневно). Безбедносниот профил на Tamiflu забележан во оваа студија е конзистентен со оној забележан во претходните клинички студии каде Tamiflu бил администриран за третман на инфлуенца кај не-имунокомпромитирани пациенти (инаку здрави пациенти или „ризични“ пациенти [т.е. оние со респираторни и/или срцеви коморбидитети]). Процентот на пациенти кои пријавиле несакани ефекти е помал во стандардната доза во споредба со групата со двојна доза (49,0% наспроти 59,4 %, соодветно) (Видете дел 5.1).

Во студијата за профилакса спроведена на 475 имунокомпромитирани пациенти која траела 12 недели, вклучувајќи и 18 деца на возраст од 1 до 12 година и постари, безбедносниот профил кај 238 пациенти кои примале oseltamivir бил во согласност со тој претходно забележан во клиничките студии за профилактична употреба на лекот Tamiflu.

Деца кои боледуваат од бронхијална астма

Во принцип, профилот на несакани дејства кај деца кои боледуваат од бронхијална астма бил квалитативно сличен со профилот кај здравите деца.

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. На тој начин се овозможува



континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1, Скопје) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

За време на клиничките студии и во периодот после ставање на лекот во промет, пријавени се случаи на предозирање со Tamiflu. Кај повеќето случаи на предозирање не се пријавени несакани дејства.

Природата и дистрибуцијата на пријавените несакани дејства после предозирање биле слични со оние кои се јавуваат при употреба на терапевтски дози на лекот Tamiflu, а се опишани во делот 4.8 несакани дејства.

Не е познат специфичен антидот.

Педијатриска популација

Кај деца почесто е пријавувано предозирање отколку кај возрасни и адолесценти. Треба да се биде многу претпазлив кога се подготвува Tamiflu оралната суспензија и кога се даваат Tamiflu производи на деца.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антивирусни лекови за системска употреба, инхибитори на неураминидаза, АТС код: J05AH02

Oseltamivir phosphate е пролек на активен метаболит (oseltamivir carboxylate). Активниот метаболит е селективен инхибитор на неураминидаза ензимите на вирусот на грип, гликопротеини кои се наоѓаат на површината на вирионот. Активноста на вирусниот ензим неураминидаза е значајна за влез на вирусот во незаразените клетки и за ослободување на новоформираните вирусни честички од заразените клетки за понатамошно нивно ширење во телото.

Oseltamivir carboxylate го инхибира неураминидаза ензимот од вирусот на грип тип А и В *in vitro*. Oseltamivir phosphate ја инхибира инфекцијата со вирусот на грип и репликацијата на вирусот *in vitro*. Oseltamivir употребен орално ја инхибира репликацијата на вирусот на грип тип А и В и нивната патогеност *in vivo* на животински модели со инфекција на грип, при антивирусна изложеност слична со онаа која човекот ја постигнува со 75 mg oseltamivir двапати дневно.

Антивирусната активност на oseltamivir за грип тип А и В потврдена е при експериментални студии на здрави доброволци.

IC₅₀ вредноста на oseltamivir за ензимот неураминидаза кај клинички изолиран грип А, се движела од 0,1 nM до 1,3 nM, а за грип В изнесувала 2,6 nM. За грип В во објавените

клинички студии забележани се и поголеми вредности на IC_{50} до просечна вредност од 8,5 nM.

Клинички студии

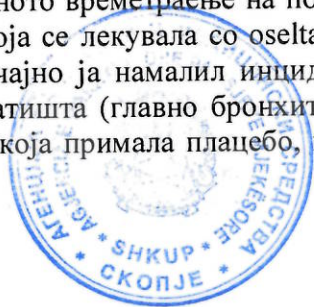
Лекување на инфекција од грип

Оваа индикација е врз основа на клиничките студии кои го испитуваат грипот кој природно се појавува, каде што доминантна инфекција бил грипот А. Oseltamivir е ефикасен само против болести предизвикани од вирусот на грип. Затоа се прикажуваат само статистички податоци кои се однесуваат на лица заразени со вирусот на грип. Во клиничката студија која вклучувала инфлуенца-позитивни и инфлуенца-негативни доброволци (со намера за лекување, англиски ITT=intention to treat), примарната ефикасност се намалувала пропорционално со бројот на инфлуенца-негативни доброволци. Од вкупната популација која била лекувана, инфекција со вирусот на грип потврдена е кај 67% (од 46% до 74%) од пациентите вклучени во студијата. Помеѓу старите доброволци 64% од нив биле инфлуенца-позитивни, а помеѓу оние со хронични срцеви или респираторни заболувања инфлуенца-позитивни биле 62%. Во сите клинички студии од фаза III пациентите се вклучени во студијата само во време кога грипот кружел во заедницата.

Возрасни и адолесценти на возраст од 13 години и постари: Пациентите се соодветни за истражувањето ако се пријавиле најдоцна 36 часа од појава на првите симптоми, ако имале покачена телесна температура $\geq 37,8^{\circ}C$, ако имале барем еден респираторен симптом (кашлица, назални симптоми или болка во грло), и барем еден системски симптом (болка во мускули, треска/потење, општа слабост, замор и главоболка). Во анализа на сите инфлуенца-позитивни возрасни пациенти и адолесценти ($N=2413$) вклучени во студијата за лекување, oseltamivir во дози од 75 mg двапати дневно во тек на 5 дена го намалил просечното траење на грип за приближно еден ден, односно од 5,2 дена (95% CI 4,9-5,5 дена) во групата која примала плацебо, и 4,2 дена во групата која се лекувала со oseltamivir (95% CI 4,0- 4,4 дена, $p \leq 0,0001$).

Бројот на пациенти кај кои се развиле специфични компликации на долните дишни патишта (главно бронхитис) кои морале да се лекуваат со антибиотици, се намалил на 12,7% (135/1063) во групата која примала плацебо, и на 8,6% (116/1350) во групата која се лекувала со oseltamivir ($p= 0,0012$).

Лекување на грип кај високоризична популација: Просечното траење на грипот кај стари пациенти (≥ 65 години) и пациенти со хронични срцеви и/или респираторни заболувања кои примале oseltamivir двапати дневно во доза од 75 mg за време од 5 дена не се намалило значајно. Вкупното времетраење на покачена телесна температура се намалило за еден ден во групата која се лекувала со oseltamivir. Кај старите инфлуенца-позитивни пациенти oseltamivir значајно ја намалил инциденцата на специфични компликации на долните респираторни патишта (главно бронхитис), кои се лекувале со антибиотици од 19% (52/268) во групата која примала плацебо, на 12% (29/250) во групата која примала oseltamivir ($p= 0,0156$).



Кај инфлуенца-позитивни пациенти со хронични срцеви и/или респираторни болести, инциденцата на компликации на долни респираторни патишта (главно бронхитис) лекувани со антибиотици изнесувала 17% (22/133) во групата која примала плацебо, а 14% (16/118) во групата која примала oseltamivir ($p=0,5976$).

Лекување на грип кај трудници: Не се спроведени контролирани клинички студии за употреба на oseltamivir кај трудници, меѓутоа, постојат докази кои се добиени при следење на лекот после негово ставање во промет и ретроспективни опсервациски студии кои покажале корисен ефект на сегашниот режим на дозирање кај оваа популација на пациенти во однос на помал морталитет/морбидитет. Иако резултатите од фармакокинетските анализи укажуваат на помало ниво на изложеност на активниот метаболит, не се препорачува прилагодување на дозата за лекување или профилакса на грип кај трудници (видете дел 5.2 Фармакокинетика, Посебна популација).

Лекување на грип кај деца: Во студии спроведени во група на здрави деца (65% инфлуенца-позитивни), на возраст од 1 до 12 години (просечно 5,3 години), кои имале покачена телесна температура ($\geq 37,8$ °C) пропратена со кашлица или ринитис, 67% инфлуенца-позитивни пациенти биле заразени со грип А, и 33% со грип В. Лекувањето со oseltamivir, започнато во рок од 48 часа после појава на симптомите, значајно го намалило времето до оздравување (дефинирано како истовремено враќање на нормалното здравје и активност како и ублажување на температурата, кашлицата и ринитисот) за 1,5 дена (95% CI 0,6–2,2 дена, $p<0,0001$) во однос на плацебо. Oseltamivir ја намалил инциденцата на акутно воспаление на средното уво од 26,5% (53/200) во групата која примала плацебо и на 16% (29/183) во групата на деца која примала oseltamivir ($p=0,013$).

Друга пак студија, спроведена е на 344 деца со астма на возраст од 6 до 12 години, од кои 53,6% биле инфлуенца-позитивни. Во групата која примала oseltamivir, просечното траење на болеста значајно не се намалило. Кај оваа популација, до шестиот ден од лекувањето (последниот ден од лекувањето) FEV₁ вредноста се зголемила за 10,8% во групата која примила oseltamivir во однос на 4,7% во групата која примила плацебо ($p=0,0148$).

За лекот Tamiflu, Европската агенција за лекови ја отфрлила обврската за поднесување на резултати од студии на една или повеќе подгрупи кај педијатриска популација на грип. Видете дел 4.2 за информации кај педијатриска употреба.

Индикациите за употреба кај доенчиња помлади од 1 година се базираат на екстраполација на податоци за ефикасност кај постари деца, додека препораките за дозирање се базираат на податоци добиени од фармакокинетско моделирање (видете дел 5.2).

Лекување на инфекции од грип В: Вкупно 15% од инфлуенца-позитивната популација била заражена со грип В, а односите во поединични студии варираше од 1% до 33%. Просечното траење на болеста кај пациенти заразени со грип В значајно не се разликувала помеѓу групите во поединични студии. Од сите спроведени студии соберени се и обединети податоци за 504 пациенти заразени со вирусот на грип тип В поради нивна анализа. Oseltamivir го намалил времето до ублажување на сите симптоми за 0,7 дена (95% CI 0,1–

1,6 дена, $p=0,0222$), а траењето на покачена телесна температура ($\geq 37,8$ °C), кашлица и ринитис за еден ден (95% CI 0,4 – 1,7 дена, $p<0,001$), во споредба со плацебо.

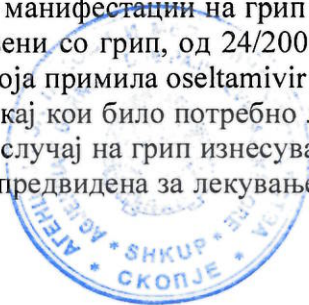
Лекување на грип кај имунокомпромитирани возрасни: Во рандомизирана, двојно слепа студија, со цел да се оцени безбедноста и да се карактеризираат ефектите на oseltamivir врз развојот на резистентен вирус на грип (примарна анализа) кај пациенти заразени со грип со имунокомпромитирани инфекции, вклучени се 151 пациенти кај кои може да се процени ефикасноста на oseltamivir (секундарна анализа, не е изведена). Студијата вклучи пациенти со трансплантиран цврст орган [SOT], пациенти со трансплантација на хематопоетични матични клетки, ХИВ позитивни пациенти со број на CD4 + клетки <500 клетки/ mm^3 , пациенти на системска имуносупресивна терапија и оние со хематолошки малигнитет. Овие пациенти биле рандомизирани да бидат третирани, во тек на 96 часа од почетокот на симптомите, во времетраење од 10 дена, со стандардна доза (75mg или доза прилагодена според тежината кај деца) двапати на ден (73 возрасни пациенти, 4 адолесценти и 4 деца) или двојна доза (150 mg или доза прилагодена според тежината кај деца) двапати на ден (78 возрасни пациенти, 3 адолесценти и 5 деца) со oseltamivir.

Средното време до резолуција на симптомите било слично помеѓу групата со стандардна доза (103 часа [90% CI 75,4-110,0]) и групата со двојна доза (104 часа [90% CI 65,8-131,0]). Пропорцијата на пациенти со секундарни инфекции во стандардната доза и групата со двојна доза била споредлива (8,2% наспроти 5,1%).

Превенција на грип

Ефикасноста на oseltamivir во превенција на грип кој природно се јавува, е докажана за време на една студија за превенција во домаќинствата, после изложеност на врусот, како и во две сезонски студии за превенција. Примарен показател за ефикасност во сите студии била инциденцата на лабораториски потврден грип. Вирулентноста на грипот не е предвидлива и се разликува од подрачје до подрачје како и од сезона до сезона, па затоа варира и бројот на пациенти кои треба да се лекуваат (NNT- number needed to treat) за да се спречи еден случај на грип.

Превенција после изложеност на вирусот: Во студија за индекс на случаи на грип (први пациенти кои укажуваат на појава на епидемија) спроведена помеѓу контакти (пациенти кои биле во контакт со лице инфицирано со вирус на грип) (12,6% биле вакцинирани против грип), употребата на oseltamivir, во доза од 75 mg еднаш дневно, започната е во рок од 2 дена после појава на симптоми кај случаи на индекс и продолжена е во наредните 7 дена. Грипот бил потврден кај 163 од 377 случаи на индекс. Oseltamivir значајно ја намалил инциденцата на клинички манифестации на грип кај оние кои биле во контакт со пациенти кои докажано биле заразени со грип, од 24/200 (12%) во групата која примила плацебо на 2/205 (1%) во групата која примила oseltamivir (намалување од 92% [95% CI 6-16, $p\leq 0,0001$]). Бројот на пациенти кај кои било потребно лекување за да се спречи грипот (NNT) после контакт со вистински случај на грип изнесувал 10 (95% CI 9-12) и 16 (95% CI 15-19) од целокупната популација предвидена за лекување (ITT), без разлика на сотојбата на инфекција кај индекс случаите.

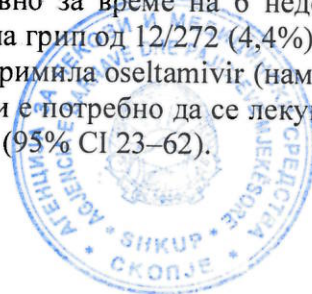


Ефикасноста на oseltamivir за превенција на грип кој природно се јавува докажана е за време на студии за превенција по изложување на вирусот во домаќинствата, која опфаќала возрасни лица, адолесценти и деца од 1 до 12 година, кои биле индекс случаи и случаи предизвикани од контакт во семејството. Примарен показател на ефикасност во оваа студија била инциденца на лабораториски потврден и клинички изразен грип во домаќинствата. Профилаксата на oseltamivir траела 10 дена. Од целокупната популација, имало намалување од 20% (27/136) во групата која не била спроведена превенција, на 7% (10/135) во групата во која е спроведена превенција (намалена од 62,7% [95% CI 26,0 – 81,2, $p=0,0042$]). Во домаќинствата кај кои постојат случаи на индекс заразени со грип, дошло до намалување на инциденцата на грип: од 26% (23/89) во групата во која не е спроведена превенција, на 11% (9/84) во групата во која е спроведена превенција (намалување од 58,5% [95% CI 15,6 – 79,6, $p=0,0114$]).

Според анализа на подгрупа од деца на возраст од 1 до 12 години дошло до значајно намалување на инциденцата на лабораториски потврден клинички изразен грип: од 19% (21/111) во групата во која не е спроведена превенција, на 7% (7/104) во групата во која е спроведена превенција (намалување од 64,4% [95% CI 15,8 – 85,0, $p=0,0188$]). Помеѓу децата кои на почетокот не биле носители на вирусот дошло до намалување на инциденца на лабораториски потврден клинички изразен грип: од 21% (15/70) во групата која не била спроведена превенција, на 4% (2/47) во групата во која била спроведена превенција (намалување од 80,1% [95% CI 22,0 – 94,9, $p=0,0206$]). Бројот на пациенти кои е потребно да се лекуваат за да се спречи еден случај на грип (NNT) во вкупна педијатриска популација изнесувал 9 (95% CI 7-24), а 8 (95% CI, горната граница не може да се процени) во целокупната популација предвидена за лекување (ITT) и во популација на деца кои биле во контакт со случаи на индекс (ITTII).

Превенција по изложување на инфлуенца кај доенчиња помали од 1 година за време на пандемија: Превенција за време на пандемска инфлуенца не е испитувана во контролирани клинички студии кај деца на возраст од 0-12 месеци. Видете дел 5.2 за симулирање на детали околу изложеноста.

Превенција за време на епидемија на грип во заедницата: Во групна анализа на резултатите од две клинички студии спроведени на невакцинирани, здрави возрасни пациенти, кои примиле oseltamivir во дози од 75 mg еднаш дневно за време од 6 недели, значајно се намалила инциденцата на клинички манифестации на грип од 25/519 (4,8%) во групата која примила плацебо, на 6/520 (1,2%) во групата која примила oseltamivir (намалување од 76% [95% CI 1,6 – 5,7, $p=0,0006$]) за време на појава на епидемија на грип во заедницата. Бројот на пациенти кои се потребни да се лекуваат за да се спречи еден случај на грип во таа студија изнесувал 28 (95% CI 24-50). Во студиите спроведени на стари пациенти во дом за стари лица, каде 80% од пациентите биле вакцинирани за време на студијата, oseltamivir во дози од 75 mg еднаш дневно за време на 6 недели значајно ја намалил инциденцата на клинички манифестации на грип од 12/272 (4,4%) во групата која примила плацебо, на 1/276 (0,4%) во групата која примила oseltamivir (намалување од 92% [95% CI 1,5-6,6, $p=0,0015$]). Бројот на пациенти кои е потребно да се лекуваат за да се спречи еден случај на грип во таа студија изнесувал 25 (95% CI 23-62).



Превенција на грип кај имунокомпромитирани пациенти: Спроведена е двојно слепа, плацебо контролирана, рандомизирана студија за профилакса на сезонски грип кај 475 имунокомпромитирани пациенти (388 лица со пресадени солидни органи [195 плацебо, 193 oseltamivir], 87 со пресадени матични клетки [43 плацебо, 44 oseltamivir], немало други лица со други имунокомпромитирани состојби), вклучувајќи 18 деца на возраст од 1 до 12 години. Примарната цел на оваа студија било да се одреди инциденцата на клинички, лабораториски потврден грип, одреден врз основа на вирусна култура и/или зголемување на HAI антителата за четири пати. Инциденцата на клинички, лабораториски потврден грип изнесувала 2,9% (7/238) во плацебо групата и 2,1% (5/237) во групата која примила oseltamivir (95% CI -2,3% -4,1%, $p=0,722$).

Не се спроведени посебни истражувања за проценка за намалување на ризикот од компликации.

Резистентност на oseltamivir

Клинички студии: Во тек на клинички студии спонзорирани од Roche, бил истражуван ризикот од појава на вируси на инфлуенца со намалена чувствителност или резистентност на oseltamivir. Развивањето на вирус кој е резистентен на oseltamivir за време на третманот било многу почесто кај деца отколку кај возрасни, движејќи се за помалку од 1% кај возрасни и до 18% кај бебиња помлади од 1 година. Кај децата за кои се утврдило дека имале висус на грип кој е отпорен на oseltamivir, обично го носеле вирусот подолг период споредено со лицата кои имале осетлив вирус. Сепак, отпорност појавена во време на третман со oseltamivir, немала влијание врз одговорот на третманот и не предизвикала пролонгирање на симптомите на инфлуенца.

Забележана е целокупна повисока инциденца на отпор кон oseltamivir кај возрасни имунокомпромитирани пациенти третирани со стандардна доза или двојна доза на oseltamivir во времетраење од 10 дена [14,9% (10/67) во групата со стандардна доза и 2,8% (2/71) во групата со двојна доза], во споредба со податоците од студиите со oseltamivir-третирани инаку здрави возрасни пациенти. Поголем дел од пациентите кои развиле резистенција примале трансплантација (8/10 пациенти од групата со стандардна доза и 2/2 пациенти во групата со двојна доза). Повеќето пациенти со вирус отпорен на oseltamivir биле инфицирани со инфлуенца тип А и подолго време го носеле вирусот.

Инциденца на oseltamivir резистенција во клинички студии



Популација на пациенти	Пациенти со резистентни мутации (%)	
	Фенотипизација*	Гено и фенотипизација*
Возрасни и адолесценти	0,88% (21/2377)	1,12% (27/2391)
Деца (1-12 години)	3,89% (66/1698)	4,24% (72/1698)
Новороденчиња (<1 година)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

*целосна генотипизација не е спроведена во сите студии

Профилакса на инфлуенца

Во досега спроведените клинички студии за превенција на грип кај пациенти со нормален имун одговор нема докази за појава на отпорност на лекови поврзани со употреба на Tamiflu по претходна изложеност на вирусот (7 дена), после претходна изложеност на вирусот во домаќинствата (10 дена) и во сезона на грип (42 дена). Кај имунокомпромитираните пациенти не е забележана отпорност на лекот за време на студии на профилакса во времетраење од 12 недели.

Клинички податоци и податоци од следење: Кај пациенти заболени од инфлуенца А и В, кои не биле лекувани со oseltamivir, *in vitro* се детектирани природни мутации поврзани со намалена чувствителност на oseltamivir. Резистентни видови издвоени за време на лекување со oseltamivir изолирани се кај пациенти со нормален имун одговор и кај имунокомпромитирани пациенти. Имунокомпромитираните пациенти и млади деца за време на лекувањето имаат поголем ризик за развој на вируси отпорни кон oseltamivir.

Утврдено е дека вируси резистентни на oseltamivir изолирани од пациенти лекувани со oseltamivir и лабораториски соеви резистентни на oseltamivir имаат мутации во N1 и N2 неураминидазите. Резистентните мутации претежно се поврзани со вирусниот подтип. Од 2007 година, по природен пат дошло до проширена резистенција поврзана со мутација H275Y во соеви на сезонски грип H1N1, кои спорадично биле забележани. Осетливоста на овие вируси кон oseltamivir и нивната распространетост веројатно варираат во однос на сезоната и географската положба. Во 2008 година пронајден е H275Y кај >99% од циркулирачките H1N1 изолати на вирус на грип во Европа. H1N1 грип во 2009 година (таканаречен свински грип) речиси без исклучок бил осетлив на oseltamivir, со само повремени извештаи за резистенција поврзана со терапевтски и профилактични режими.

5.2 Фармакокинетски својства

Општи податоци

Апсорпција

Веднаш после перорална употреба на oseltamivir phosphate (пролек), во голема мерка oseltamivir се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, особено под влијание на црнодробни естерази и се конвертира во активен метаболит (oseltamivir carboxylate).



Најмалку 75% од оралната доза во ситемската циркулација доаѓа во облик на активен метаболит. Изложеноста на пролекот во споредба со активниот метаболит изнесува помалку од 5%. Концентрацијата во плазмата на пролекот и активниот метаболит се пропорционални на дозата и на нив не влијае истовремената употреба на храна.

Дистрибуција

Средната вредност на волумен на распределба на oseltamivir carboxylate во состојба на динамичка рамнотежа изнесува приближно 23 литри кај луѓето, што според волуменот одговара на екстрацелуларната телесна течност. Бидејќи неураминидазната активност е екстрацелуларна, oseltamivir carboxylate се дистрибуира на сите места во кои се шири вирусот на грип.

Врзувањето на oseltamivir carboxylate за протеините на плазмата е занемарливо (приближно 3%).

Метаболизам

Oseltamivir екстензивно се конвертира до oseltamivir carboxylate главно преку естеразите лоцирани во црниот дроб. Студиите спроведени во *in vitro* услови покажале дека ниту oseltamivir, ниту активниот метаболит не се субстрати или инхибитори за главните cytochrome P450 изоформи. Во *in vivo* услови ниту за едно од тие соединенија не се идентификувани коњугати во фаза 2.

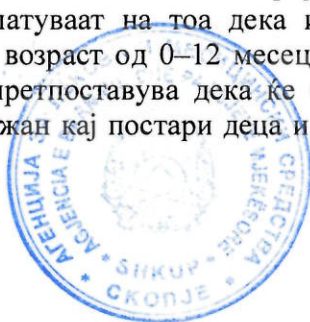
Елиминација

Апсорбираниот oseltamivir во главно (>90%) се елиминира со конверзија во oseltamivir carboxylate. Активниот метаболит понатаму не се метаболизира и се елиминира преку урината. Пикот на плазма концентрациите на oseltamivir carboxylate се намалува со времето на полуживот од 6 до 10 часа кај најголем број на пациенти. Активниот метаболит целосно (>99%) се елиминира преку бубрезите. Бубрежниот клиренс (18,8 l/h) ја надминува брзината на гломеруларна филтрација (7,5 l/h), што упатува на тоа дека покрај гломеруларната филтрација се одвива и тубуларна секреција. Помалку од 20% од радиоактивно обележаната орална доза се елиминира по пат на фецес.

Останати посебни популации

Педијатриска популација

Доенчиња помлади од 1 година: Фармакокинетиката, фармакодинамиката и безбедноста од употреба на лекот Tamiflu оценета е во две отворени студии без контролна група кои вклучувале деца заразени со грип помали од една година (n=135). Брзината на клиренсот на активниот метаболит, коригирана за телесната тежина, се намалува на возраст помала од една година. Кај најмладите доенчиња варијабилна е и изложеноста на метаболитот. Достапните податоци упатуваат на тоа дека изложеноста после употреба на доза од 3mg/kg кај доенчиња на возраст од 0–12 месеци овозможува изложеност на пролекот и метаболитот за кои се претпоставува дека ќе бидат ефикасни, со безбедносен профил споредлив со оној забележан кај постари деца и возрасни при употреба на одобрени дози



(видете делови 4.1 и 4.2). Пријавените несакани дејства биле во согласност со утврдениот безбедносен профил кај постари деца.

Нема достапни податоци за превенција на грип после излагање на вирусот кај доенчиња помлади од 1 година. Превенција на грип за време на епидемија на грип во заедницата не е истражувана кај деца помлади од 12 години.

Превенција по изложување на инфлуенца кај доенчиња помали од 1 година за време на пандемија: Симулација на дозирање од 3mg/kg еднаш дневно кај доенчиња <1 година покажува изложеност во ист опсег или повисок од оној кај возрасни со дозирање од 75mg еднаш дневно. Изложеноста не го надминува опсегот за третман на доенчиња <1 година (3mg/kg два пати дневно) и се очекува да резултира со споредлив безбедносен профил (видете дел 4.8). Не се изведени клинички студии за пофилакса кај доенчиња <1 година.

Доенчиња и деца на возраст од 1 година и постари: Фармакокинетиката на oseltamivir е оценета во студии за фармакокинетика на поединечна доза, спроведени кај деца на возраст од една до 16 години. Студии за фармакокинетика на повеќекратни дози биле спроведени кај мал број на деца (на возраст од 3 до 12 години). Помалите деца го елиминираат пролекот и неговиот активен метаболит, корегирани за телесната тежина, побрзо отколку возрасните, што резултира со пониска изложеност за дадена доза од mg/kg. Доза од 2 mg/kg резултира со изложеност на oseltamivir carboxylate која е споредлива со изложеност која кај возрасните луѓе се постигнува со една доза од 75 mg (приближно 1 mg/kg). Фармакокинетиката на oseltamivir кај деца на возраст над 12 години е слична со фармакокинетиката кај возрасните.

Стара популација

Изложеноста на активниот метаболит во состојба на динамичка рамнотежа изнесувала од 25 до 35% повеќе кај постари лица (на возраст од 65 до 78 години), споредено со возрасни лица помлади од 65 години кои примиле споредливи дози на oseltamivir. Времето на полуживот забележано кај постари лица било слично со она забележано кај помлади возрасни лица. Врз основа на изложеноста на лекот и толерантноста, прилагодување на дозите не се препорачува за постари пациенти, при терапија и превенција на инфлуенца, ако нема докази за умерено или тешко оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатинин помал од 60 ml/min) (видете дел 4.2).

Оштетена функција на бубрези

Администрација на 100 mg oseltamivir phosphate два пати на ден во тек на 5 дена, кај пациенти со различни степени на оштетена функција на бубрези покажало дека изложеноста на активниот метаболит е обратно пропорционална со опаѓање на бубрежната функција.

Оштетена функција на црн дроб

Студиите *in vitro* потврдиле дека кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб не се очекува значајно зголемување на изложеноста на oseltamivir, ниту пак значајно намалување на изложеноста на активниот метаболит (видете дел 4.2).



Бремени жени

Популациска фармакокинетска анализа на обединети податоци покажала дека кај трудниците режимот на дозирање на лекот Tamiflu опишан во делот 4.2 дозирање и начин на употреба доведува до пониски нивоа на изложеност (во просек 30% за време на сите тромесечија) на активниот метаболит во споредба со жени кои не се бремени. Меѓутоа, ниското предвидено ниво на изложеност и понатаму се наоѓа над инхибициски концентрации (вредност IC₉₅) и на ниво кое обезбедува терапевтски ефект на сите соеви на вирусот на грип. Покрај тоа, доказите од опсервациски студии укажуваат корисни ефекти од сегашниот режим на дозирање кај оваа популација на пациенти. Затоа не се препорачува прилагодување на дозата за лекување или профилакса на грип кај трудници (видете дел 4.6 Плодност, бременост и доене).

Имунокомпромитирани пациенти

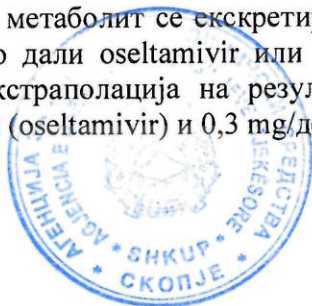
Популациската фармакокинетска анализа покажува дека третманот на возрасни имунокомпромитирани пациенти со oseltamivir (како што е опишано во дел 4.2 Дозирање и начин на администрација) резултира со зголемена изложеност (до 50%) на активниот метаболит во споредба со возрасни не-имунокомпромитирани пациенти со споредлив клиренс на креатинин. Поради широката безбедносна маргина на активниот метаболит, не се потребни прилагодувања на дозата кај возрасните поради нивниот имунокомпромитиран статус. Сепак, кај возрасни имунокомпромитирани пациенти со бубрежно оштетување, дозите треба да бидат прилагодени како што е наведено во делот 4.2. Дозирање и начин на администрација.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци добиени од конвенционални студии за фармаколошка безбедност, токсичност на повторувачки дози и генотоксичност не упатуваат на значајна опасност за луѓето. Резултати од конвенционални студии за канцерогеност на глодари покажале тренд на дозно зависно зголемување на инциденцата на некои тумори типични за употребените видови на глодари. Земајќи ги во предвид границите на изложеност во однос на очекуваната изложеност кај луѓето, тие откритија не го менуваат односот на бенефит/ризик при употреба на лекот Tamiflu во прифатените терапевтски индикации.

Биле спроведени студии за тератогеност врз стаорци и зајаци во дози од 1500 mg/kg/дневно и 500 mg/kg/дневно. Немало ефекти на ембрио-феталниот развој. Студија изведена на стаорци со доза од 1500 mg/kg/дневно, не покажала несакани ефекти на двата пола. Во пре/постнаталните студии на стаорци, при доза од 1500 mg/kg/дневно било забележано продолжено траење на породувањето: границата помеѓу изложеноста на луѓето и највисоката доза без ефект (500 mg/kg/дневно) кај стаорци е 480 пати повисока за oseltamivir и 44 пати повисока за активниот метаболит, соодветно. Феталната изложеност кај стаорци и зајаци била приближно 15-20 % од онаа на мајката.

Oseltamivir и активниот метаболит се екскретираат во млекото кај стаорци во период на лактација. Не е познато дали oseltamivir или активниот метаболит се екскретираат во хуманото млеко. Со екстраполација на резултати добиени од животните, се добива проценка од 0,01 mg/ден (oseltamivir) и 0,3 mg/ден (активен метаболит).



Потенцијалот за сензибилизирање на кожата на oseltamivir бил забележан кај тест на “максимизирање” кај заморчиња. Приближно 50% од животните третирани со неформулирана активна супстанција покажале еритем. На очите на зајаци била забележана и појава на реверзибилна иритираност на очите.

Додека многу високи поединечни орални дози на oseltamivir phosphate, до најголемата тестирана доза (1310 mg/kg) немале ефект врз возрасни стаорци, овие дози резултирале со токсичност кај млади, 7 дена стари стаорци, вклучувајќи и смрт. Тие рекации се забележани при дози од 657 mg/kg и поголеми. Кај дози од 500 mg/kg, не се забележани никакви несакани дејства, вклучувајќи и хронично лекување (500 mg/kg/ден употребени од 7 до 21 ден после породување).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Tamiflu 30 mg, тврди капсули

Содржина на капсула: прежелатинизиран скроб (прочистен скроб од пченка), талк, повидон, натриум кроскармелоза и натриум стеарил фумарат.

Капсулната обвивка: желатин, жолт железо оксид (E 172), црвен железо оксид (E 172) и титаниум диоксид (E 171). Втиснатата ознака содржи шелак, титаниум диоксид (E 171) и FD и С Плаво 2 (индиго кармин, E 132).

Tamiflu 45 mg, тврди капсули

Содржина на капсула: прежелатинизиран скроб (прочистен скроб од пченка), талк, повидон, натриум кроскармелоза и натриум стеарил фумарат.

Капсулната обвивка: желатин, црн железо оксид (E 172) и титаниум диоксид (E 171). Втиснатата ознака содржи шелак, титаниум диоксид (E 171) и FD и С Плаво 2 (индиго кармин, E 132).

Tamiflu 75 mg, тврди капсули

Содржина на капсула: прежелатинизиран скроб (прочистен скроб од пченка), талк, повидон, натриум кроскармелоза и натриум стеарил фумарат.

Капсулна обвивка: желатин, жолт железо оксид (E 172), црвен железо оксид (E 172), црн железо оксид (E 172) и титаниум диоксид (E 171).

Втисната ознака: шелак, титаниум диоксид (E 171) и FD и С Плаво 2 (индиго кармин, E 132).

6.2 Инкопатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

Tamiflu, капсули 30 и 45 мг - 7 години

Tamiflu, капсули 75 мг – 10 години

Чување на суспензија подготвена во аптека

Рок на употреба е 10 дена ако се чува на температура под 25 °C.



6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 25 °C.

Видете во делот 6.3 за условите за чување на суспензија подготвена во аптека

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Тројно блистер пакување (PVC/PE/PVDC, затворено со алуминиумска фолија).

Големина на пакување: 10 капсули

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на отпад

Лекот кој што е неупотребен или отпадниот материјал потребно е да се отстранат согласно со националните прописи.

"Ex tempore" подготвен производ

Кога Tamiflu прашок за орална суспензија не е достапен

Фабрички произведениот Tamiflu прашок за орална суспензија (6 mg/ml) е производ на кој му се дава предност кај педијатриски пациенти и возрасни пациенти кои имаат потешкотии при голтање на капсула, или пак доколку се потребни помали дози од лекот. Во случај кога фабрички произведениот прашок за орална суспензија (6 mg/ml) не е достапен, фармацевтот може да подготви суспензија (6 mg/ml) од Tamiflu капсули или пациентите можат сами да подготват суспензија од капсули во својот дом.

Предност треба да се даде на производот подготвен во аптека во однос на производот подготвен во домашни услови. Детални информации за подготовка во домашни услови се наоѓаат во упатството за употреба на Tamiflu капсулите, во делот "Подготовка на течен облик на лекот Tamiflu во домашни услови".

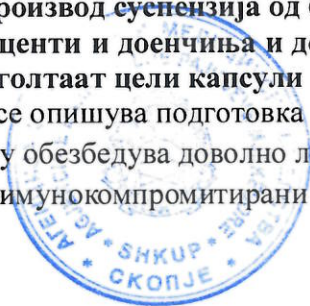
Мора да се обезбедат шприцеви со соодветен волумен и со соодветни мерни ознаки за употреба на суспензијата подготвена во аптека како и за подготовка на суспензијата во домашни услови. Во двата случаи, пожелно е потребните волумени да се назначат на шприцот.

Подготовка во аптека

Фармацевтски производ суспензија од 6 mg/ml подготвена од капсули

Возрасни, адолесценти и доенчиња и деца на возраст од 1 година или постари кои не се во состојба да голтаат цели капсули

Со оваа постапка се опишува подготовка на суспензија со концентрација од 6 mg/ml која на еден пациент му обезбедува доволно лек за лекување во тек на 5 дена или профилкса во тек на 10 дена. За имунокомпромитирани пациенти, потребен е 10 дневен третман.



Фармацевтот може да подготви суспензија со концентрација од 6 mg/ml Tamiflu од капсули од 30 mg, 45 mg или 75 mg со помош на вода која содржи 0,05 % m/V натриум бензоат кој се додава како конзерванс.

Најпрво е потребно да се пресмета вкупниот волумен на суспензијата која треба да се изработи и издаде на пациентот за потребно лекување во тек на 5 дена или профилакса во тек на 10 дена. Потребниот вкупен волумен се одредува врз основа на телесната тежина на пациентот според препораките дадени во табелата подолу. За да се овозможи прецизно извлекување на најмногу 10 дози (2 извлекувања на терапевтска доза во еден ден во тек на 5 дена), кога се подготвува мора да се земе во предвид колоната во која се наведува губитокот при одмерување.

Кај имунокомпромитирани пациенти, пресметајте го вкупниот волумен кој треба да се приготви и издаде за да се обезбеди 10 дневно лекување за пациентот. Потребниот вкупен волумен е наведен во табелата подолу за имунокомпромитираните пациенти и е определен од тежината на пациентот. За да се овозможи прецизно извлекување на најмногу 20 дози (2 извлекувања на терапевтска доза во еден ден во тек на 10 дена), кога се подготвува мора да се земе во предвид колоната во која се наведува губитокот при одмерување.

Волумен на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека врз основа на телесна тежина на пациентот за 5-дневен третман или 10-дневна профилакса.

Телесна тежина (kg)	Вкупен волумен кој треба да се подготви во однос на телесната тежина на пациентот (ml) Не се зема во предвид губитокот при одмерување	Вкупен волумен кој треба да се подготви во однос на телесната тежина на пациентот (ml) Во предвид се зема губитокот при одмерување
10 kg до 15 kg	50 ml	60 ml или 75 ml*
> 15 kg до 23 kg	75 ml	90 ml или 100 ml*
> 23 kg до 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (или 150 ml)*

*Во зависност од употребена јачина на капсулата



Волумен на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека врз основа на телесна тежина на пациентот за 10-дневен третман кај имунокомпромитирани пациенти

Телесна тежина (kg)	Вкупен волумен кој треба да се подготви во однос на телесната тежина на пациентот (ml) Не се зема во предвид губитокот при одмерување	Вкупен волумен кој треба да се подготви во однос на телесната тежина на пациентот (ml) Не се зема во предвид губитокот при одмерување
10 kg до 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg до 23 kg	150 ml	187.5 ml
> 23 kg до 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Како второ, потребно е да се одреди бројот на капсули и количина на растворувач (вода со 0,05% m/V натриум бензоат кој е додаден како конзерванс) кои се потребни за подготовка на вкупниот волумен (пресметан од горната табела) на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека, како што е прикажано во долната табела:

Број на капсули и количина на растворувач кои се потребни за подготовка на вкупен волумен на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека (за 5 дневен третман или 10-дневна профилактика)

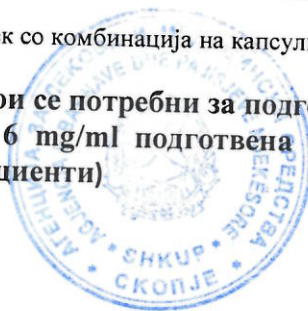
Вкупен волумен на суспензија која треба да се подготви	Потребен број на Tamiflu капсули (mg од oseltamivir)			Потребен волумен на растворувач
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Треба да се користи друга јачина на капсула*	8 капсули (360 mg)	12 капсули (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 капсули	10 капсули	15 капсули	74 ml



	(450 mg)	(450 mg)	(450 mg)	
90 ml	Треба да се користи друга јачина на капсула*	12 капсули (540 mg)	18 капсули (540 mg)	89 ml
100 ml	8 капсули (600 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	20 капсули (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 капсули (750 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	25 капсули (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 капсули (825 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	Треба да се користи друга јачина на капсула*	136 ml

*Не може да се постигне посакуваната концентрација на лек со комбинација на капсули со оваа јачина, затоа треба да се употреби друга јачина на капсули.

Број на капсули и количина на растворувач кои се потребни за подготовка на вкупен волумен на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека (за 10 дневен третман кај имунокомпромитирани пациенти)

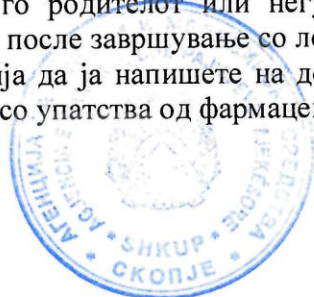


Вкупен волумен на суспензија која треба да се подготви	Потребен број на Tamiflu капсули (mg од oseltamivir)			Потребен волумен на растворувач
	75 mg	45 mg	30 mg	
125ml	10 капсули (750 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	25 капсули (750 mg)	123.5 ml
187.5ml	15 капсули (1120 mg)	25 капсули (1120 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	185 ml
250ml	20 капсули (1500 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	50 капсули (1500 mg)	246.5 ml
300ml	24 капсули (1800 mg)	40 capsules (1800 mg)	60 капсули (1800 mg)	296 ml

*Не може да се постигне посакуваната концентрација на лек со комбинација на капсули со оваа јачина, затоа треба да се употреби друга јачина на капсули.

Како трето, треба да се следи подолу наведената постапка за подготовка на суспензија со концентрација 6 mg/ml од Tamiflu капсула:

1. Наведената количина на вода со 0,05% m/V натриум бензоат кој е додаден како конзерванс, истурете ја во стаклена градуирана чаша со соодветна големина.
2. Отворете наведен број на Tamiflu капсули и содржината на секоја капсула префрлете ја директно во вода со конзерванс во стаклена градуирана чаша.
3. Мешајте две минути со соодветен прибор (Напомена: Активната компонента oseltamivir phosphate брзо се раствара во вода. Суспензијата ја формираат некои од помошните лековити супстанции на Tamiflu капсулите кои се нерастворливи).
4. Преместете ја суспензијата во кафеаво стаклено шише или кафеаво шише од полиетилентерефталат (PET). Можете да користите инка со цел да се избегне излевање.
5. Затворете го шишето со безбеден затворац за деца.
6. На шишето залепете додатна налепница со упатство "Нежно да се протресе пред употреба".
(Напомена: Оваа подготвена суспензија треба нежно да се протресе пред употреба со цел да се минимизира задржувањето на воздушни меурчиња).
7. Напоменете го родителот или негувателот дека секоја евентуална преостаната количина на лек после завршување со лекувањето мора да се отстрани. Се препорачува оваа информација да ја напишете на додатна налепница на шишето или да додадете нова налепница со упатства од фармацевт.



8. Залепете налепница со соодветен датум за истек на рок на употреба во согласност со условите за чување (видете дел 6.3).

На шишето залепете налепница со име на пациентот, упатства за дозирање, рок на употреба, име на лекот и други потребни информации во согласност со националните фармацевтски прописи. За точно упатство за дозирање погледнете ја следнава табела.

Табела за дозирање на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена од Tamiflu капсули во аптека, за пациенти од 1 година или постари

Телесна тежина (kg)	Доза (mg)	Волумен на доза 6 mg/ml	Терапевтска доза (во тек на 5 дена)	Терапевтска доза (за 10 дена*) Имунокомпромитирани пациенти	Профилактична (во тек на 10 д)
10 kg до 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml двапати дневно	5 ml двапати дневно	5 ml еднаш д
> 15 kg до 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml двапати дневно	7.5 ml двапати дневно	7,5 ml еднаш
> 23 kg до 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml двапати дневно	10 ml двапати дневно	10 ml еднаш ,
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml двапати дневно	12.5 ml двапати дневно	12,5 ml еднаш

*Препорачано времетраење на терапија кај имунокомпромитирани пациенти (≥ 1 годишна возраст) е 10 дена. За повеќе информации видете во дел посебни популации, имунокомпромитирани пациенти.

Суспензијата подготвена во аптека се издава со шприц за уста градуиран за мерење на мали количини на суспензија. Ако е возможно, на шприцот за уста означете ја градуацијата која одговара на пропишаната доза за поединечен пациент (во согласност со претходната табела за дозирање).

За да се прикрие горчливиот вкус на лекот, непосредно пред давање, негувателот мора да измеша пропишана доза на лек со еднаква количина на слатка течна храна, како што е зашеќерена вода, чоколаден сируп, сируп со вкус на цреша, прелив за десерт (како што е прелив од карамела или чоколада).

Доенчиња помлади од една година

Со оваа постапка се опишува подготовка на суспензија со концентрација од 6 mg/ml која на еден пациент му обезбедува доволно лек за лекување во тек на 5 дена или профилкса во тек на 10 дена. Кај имунокомпромитирани пациенти потребен е третман од 10 дена.

Фармацевтот може да подготви суспензија со концентрација од 6 mg/ml од Tamiflu капсули од 30 mg, 45 mg или 75 mg со помош на вода која содржи 0,05% m/V натриум бензоат кој се додава како конзерванс.



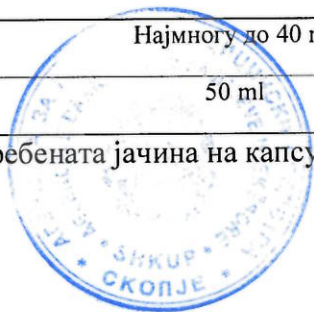
Најпрво потребно е да се пресмета вкупниот волумен на суспензијата која треба да се изработи и издаде на пациентот за потребното лекување во тек на 5 дена или профилакса во тек на 10 дена. Потребниот вкупен волумен се одредува врз основа на телесната тежина на пациентот според препораките дадени во долната табела. За да се овозможи прецизно извлекување на најмногу 10 дози (2 извлекувања на терапевтска доза за еден ден во тек на 5 дена), кога се подготвува мора да се земе во предвид колоната во која се наведува губитокот при одмерување.

Кај имунокомпромитирани пациенти, пресметајте го вкупниот волумен кој треба да се приготви и издаде за да се обезбеди 10 дневно лекување за пациентот. Потребниот вкупен волумен е наведен во табелата долу и е зависен од тежината на пациентот. За да се овозможи прецизно извлекување на најмногу 20 дози (2 извлекувања на терапевтска доза во еден ден во тек на 10 дена), кога се подготвува мора да се земе во предвид колоната во која се наведува губитокот при одмерување.

Волумен на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека врз основа на телесната тежина на пациентот (за 5 дневен третман или 10-дневна профилакса)

Телесна тежина (kg)	Вкупен волумен кој треба да се подготви во однос на телесната тежина на пациентот (ml) Не се зема во предвид губитокот при одмерување	Вкупен волумен кој треба да се подготви во однос на телесната тежина на пациентот (ml) Во предвид се зема губитокот при одмерување
≤ 7 kg	Најмногу до 40 ml	50 ml
> 7 kg до 10 kg	50 ml	60 ml или 75 ml*

*зависно од употребената јачина на капсулата



Волумен на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека врз основа на телесната тежина на пациентот (за 10-дневен третман кај имунокомпромитирани пациенти)

Телесна тежина (kg)	Вкупен волумен кој треба да се подготви во однос на телесната тежина на пациентот (ml) Не се зема во предвид губитокот при одмерување	Вкупен волумен кој треба да се подготви во однос на телесната тежина на пациентот (ml) Не се зема во предвид губитокот при одмерување
≤ 7 kg	до 80 ml	100 ml
> 7 kg до 10 kg	100 ml	125 ml

Како второ, потребно е да се одреди бројот на капсули и количина на растворувач (вода со 0,05% m/V натриум бензоат кој е додаден како конзерванс) кои се потребни за подготовка на вкупен волумен (пресметан од горната табела) на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека, како што е прикажано во долната табела:

Број на капсули и количина на растворувач кои се потребни за подготовка на вкупен волумен на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека (за 5 дневен третман или 10-дневна профилакса)

Вкупен волумен на суспензија која треба да се подготви	Потребен број на Tamiflu капсули (mg од oseltamivir)			Потребен волумен на растворувач
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 капсули (300 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	10 капсули (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Треба да се користи друга јачина на капсула*	8 капсули (360 mg)	12 капсули (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 капсули (450 mg)	10 капсули (450 mg)	15 капсули (450 mg)	74 ml

*Не може да се постигне посакуваната концентрација на лек во комбинација на капсули со оваа јачина, затоа треба да се употреби друга јачина на капсули.

Број на капсули и количина на растворувач кои се потребни за подготовка на вкупен волумен на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена во аптека (за 10-дневен третман кај имунокомпромитирани пациенти)

Вкупен волумен на суспензија која треба да се подготви	Потребен број на Tamiflu капсули (mg од oseltamivir)			Потребен волумен на растворувач
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 капсули (600 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	20 капсули (600 mg)	98.5 ml
125 ml	10 капсули (750 mg)	Треба да се користи друга јачина на капсула*	25 капсули (750 mg)	123.5 ml

*Не може да се постигне посакуваната концентрација на лек во комбинација на капсули со оваа јачина, затоа треба да се употреби друга јачина на капсули.

Како трето, следете ја подолу наведената постапка за подготовка на суспензија со концентрација 6 mg/ml на Tamiflu капсула:

1. Наведената количина на вода со 0,05% m/V натриум бензоат кој е додаден како конзерванс, истурете ја во стаклена градуирана чаша со соодветна големина.
2. Отворете наведен број на Tamiflu капсули и содржината на секоја капсула префрлете ја директно во вода со конзерванс во стаклена градуирана чаша.
3. Мешајте две минути со соодветен прибор (Напомена: Активната компонента oseltamivir phosphate брзо се раствара во вода. Суспензијата ја формираат некои од помошните лековити супстанции на Tamiflu капсулите кои се нерастворливи).
4. Преместете ја суспензијата во кафеаво стаклено шише или кафеаво шише од полиетилентерефталат (PET). Можете да користите инка со цел да се избегне излевање.
5. Затворете ја боцата со безбеден затвараач за деца.
6. На шишето залепете додатна налепница со упатство "Нежно да се протресе пред употреба".
(Напомена: Оваа подготвена суспензија треба нежно да се протресе пред употреба со цел да се минимизира задржување на воздушни меурчиња).
7. Напоменете на родителот или негувателот дека секоја евентуално преостаната количина на лек после завршување на лекувањето мора да се отстрани. Се



препорачува оваа информација да ја напишете на додатна налепница на шишето или да додадете нова налепница со упатства од фармацевт.

8. Залепете налепница со соодветен датум за истек на рок на употреба во согласност со условите за чување (видете дел 6.3).

На шишето залепете налепница со име на пациентот, упатства за дозирање, рок на употреба, назив на лекот и други потребни информации во согласност со националните фармацевтски прописи. За точно упатство за дозирање погледнете ја следнава табела.



Табела за дозирање на суспензија со концентрација од 6 mg/ml подготвена од Tamiflu капсули во аптека, за доенчиња помлади од 1 година

Телесна тежина (заокружена на најблиски 0,5 kg)	Доза (mg)	Волумен по доза (6 mg/ml)	Терапевтска доза (во тек на 5 дена)	Терапевтска доза (за 10 дена*) имунокомпромитирани пациенти	Профилактичка доза (во тек на 10 дена)	Величина шприц која да се употребува (градуација 1 ml)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml двапати дневно	1.5 ml двапати дневно	1,5 ml еднаш дневно	2,0 ml или 3,
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml двапати дневно	1.8 ml двапати дневно	1,8 ml еднаш дневно	2,0 ml или 3,
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml двапати дневно	2.0 ml двапати дневно	2,0 ml еднаш дневно	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml двапати дневно	2.3 ml двапати дневно	2,3 ml еднаш дневно	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml двапати дневно	2.5 ml двапати дневно	2,5 ml еднаш дневно	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml двапати дневно	2.8 ml двапати дневно	2,8 ml еднаш дневно	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml двапати дневно	3.0 ml двапати дневно	3,0 ml еднаш дневно	3,0 ml (или 5,
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml двапати дневно	3.3 ml двапати дневно	3,3 ml еднаш дневно	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml двапати дневно	3.5ml двапати дневно	3,5 ml еднаш дневно	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml двапати дневно	3.8 ml двапати дневно	3,8 ml еднаш дневно	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml двапати дневно	4.0 ml двапати дневно	4,0 ml еднаш дневно	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml двапати дневно	4.3 ml двапати дневно	4,3 ml еднаш дневно	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml двапати дневно	4.5 ml двапати дневно	4,5 ml еднаш дневно	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml двапати дневно	4.8 ml двапати дневно	4,8 ml еднаш дневно	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml двапати дневно	5.0 ml двапати дневно	5,0 ml еднаш дневно	5,0 ml

* Препорачаното времетраење кај имунокомпромитирани пациенти (0-12 месечна возраст) е 10 дена. За повеќе информации видете во дел посебни популации, имунокомпромитирани пациенти.

Суспензијата подготвена во аптека се издава со шприц за уста градуиран за мерење на мали количини на суспензија. Ако е возможно, на шприцот за уста означете ја градуацијата која одговара на пропишаната доза за пеодинечен пациент (во согласност со претходната табела за дозирање).

За да се прикрие горчливиот вкус на лекот, непосредно пред давање, негувателот мора да измеша пропишана доза на лек со еднаква количина на слатка течна храна, како што е зашекерена вода, чоколаден сируп, сируп со вкус на цреша, прелив за десерт (како што е прелив од карамела или чоколада).

Подготовка во домашни услови

Кога фабрички произведениот Tamiflu прашок за орална суспензија не е достапен, мора да се користи подготвена суспензија од капсули Tamiflu од страна на фармцевт (видете детални упатства во претходниот текст). Ако не е достапен фабрички произведен прашок Tamiflu за орална суспензија ниту препарат изработен од фармцевт во аптека, Tamiflu суспензијата може да се подготви во домашни услови.

Кога се достапни соодветни јачини на капсули за потребната доза, дозата се дава така што се отвара капсулата и нејзината содржина се меша со не повеќе од една чајна лажица соодветна слатка храна. Горчливиот вкус може да се прикрие со производи како што се зашекерена вода, чоколаден сируп, сируп со вкус на цреша, прелив за десерт (како што е прелив од карамела или чоколада). Мешавината треба да се измеша и во целост да се даде на пациентот. Мешавината мора веднаш да се проголта после подготовката.

Кога се достапни само капсули од 75 mg, а потребни се дози од 30 mg или 45 mg, подготовката на Tamiflu суспензија вклучува додатни чекори. Потребните упатства се наоѓаат во упатството за употреба на лекот Tamiflu, во делот "Подготовка на течен облик на лекот Tamiflu во домашни услови".

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Tamiflu тврда капсула 30 mg: 11-11919/2 Tamiflu тврда капсула 45 mg: 11-13059/2

Tamiflu тврда капсула 75 mg: 11-13060/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение за ставање на лек во промет:

Tamiflu тврда капсула 30 mg: 22.12.2009 година.

Tamiflu тврда капсула 45 mg: 22.12.2009 година.

Tamiflu тврда капсула 75 mg: 03.07.2001 година.

Датум на последно одобрение за ставање на лек во промет:

Tamiflu тврда капсула 30 mg: 12.12.2018 година.

Tamiflu тврда капсула 45 mg: 13.12.2018 година.

Tamiflu тврда капсула 75 mg: 13.12.2018 година.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Септември 2020

