

ტამიფლუ®

ოსელტამივირი

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ტამიფლუ ანტივირუსული აგენტი

1.2 დოზირები ფორმები

მყარი კაფსულა

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

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

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

ფხვნილი პერორალური სუსპენზიისთვის.

ფხვნილი არის გრანულოვანი ან შეწებებული გრანულოვანი თეთრიდან ღია ყვითელ შეფერილობამდე.

1.3 გამოყენების წესი

პერორალური

1.4 სტერილობა/რადიოქტივობის მონაცემები

არ მიესადაგება.

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: ოსელტამივირის ფოსფატი.

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

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

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

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

შემავსებების ჩამონათვალი

შეიცავს სორბიტოლს და ნატრიუმის ბენზოატს

2. კლინიკური თვისებები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

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

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

2.2 დოზირება და მიღების წესი

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

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

სტანდარტული დოზირება

გრიპის მკურნალობა

მკურნალობა უნდა დაიწყოს გრიპის სიმპტომების გამოვლინებიდან პირველი ან მეორე დღის განმავლობაში

მოზრდილები და მოზარდები

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

ბავშვები

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

≥1 წლის ასაკის ბავშვებისთვის ტამიფლუს პერიორალური რეკომენდირებული დოზა:

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

<1 წლის ასაკის ბავშვებისთვის

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

ტამიფლუს რეკომენდებული პერიორალური დოზა <1 წლის ასაკის ბავშვებისთვის*:

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

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

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

გრიპის პროფილაქტიკა

მოზრდილები და მოზარდები

ტამიფლუს რეკომენდებული დოზა გრიპის პროფილაქტიკისათვის გრიპით დაავადებულ პირთან ახლო კონტაქტის შემდეგ შეადგენს 75 მგ-ს დღეში ერთხელ 10 დღის განმავლობაში. მკურნალობა უნდა დაიწყოს კონტაქტიდან ორი დღის განმავლობაში. გრიპის ეპიდემიისას ტამიფლუს რეკომენდებული პროფილაქტიკური დოზა შეადგენს 75 მგ-ს დღეში ერთხელ. უსაფრთხოება და ეფექტურობა ნაჩვენებია 6

კვირამდე პერიოდისათვის. დამცავი ეფექტის მოქმედების ხანგრძლივობა პრეპარატის მიღების პერიოდით შემოიფარგლება.

≥1 წლის ასაკის ბავშვები

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

ტამიფლუს პერიორალური რეკომენდებული დოზა ≥1 ასაკის ბავშვებში

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

პაციენტისათვის მისაცემად ტამიფლუს ფხვნილის პერიორალური სუსპენზია რეკომენდებულია მოამზადოს ფარმაცევტმა (იხ. თავი 4.2 გამოყენებასთან, მოპრეზენტაციასთან და გადაგდებასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები).

2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

პაციენტები თირკმლის უკმარისობით

გრიპის მკურნალობა

პაციენტებისთვის რომელთა კრეატინინის კლირენსიც 60 მლ/წთ-ს აღემატება დოზის კორექცია საჭირო არ არის. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსი >30-60 მლ/წთ-ზე, რეკომენდებულია ტამიფლუს დოზის შემცირება – 30 მგ დღეში ორჯერ 5 დღის განმავლობაში. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით 10–30 მლ/წთ. რეკომენდებულია ტამიფლუს შემცირება 30 მგ.მდე დღეში ერთხელ 5 დღის განმავლობაში. პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ჰემოდიალიზზე, ტამიფლუს 30 მგ საწყისი დოზით მიღება შესაძლებელია ჰემოდიალიზის დაწყებამდე თუ გრიპის სიმპტომების ვითრება 48 საათის განმავლობაში დიალიზის სეანსებს შორის. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად ტამიფლუ 30 მგ ინიშნება ჰემოდიალიზის ყოველი სეანსის შემდეგ. პაციენტებში პერიტონეულ დიალიზზე მკურნალობისთვის რეკომენდირებული ტამიფლუს 30 მგ დოზის მიცემა პერიტონეალური დიალიზის დაწყებამდე და შემდეგ 30 მგ ყველა 5 დღეში. (იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში და 2.4 უსაფრთხოების ზომები და განსაკუთრებული მითითებები). პაციენტებში თირკმლის ტერმინალური დაავადების დროს (კრეატინინის კლირენსი <10 მლ/წთ), რომელთაც არ უტარდებათ დიალიზი,

ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის. ამდენად, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის ტამიფლუს დოზირების რეკომენდაციები მოწოდებული არ არის..

გრიპის პროფილაქტიკა

პაციენტებისთვის რომელთა კრეატინინის კლირენსიც 60 მლ/წთ-ს აღემატება დოზის კორექცია საჭირო არ არის. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით >30 -60 მლ/წთ-ზე, რეკომენდებულია ტამიფლუს დოზის შემცირება – 30 მგ დღეში ერთხელ. განმავლობაში. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით 10–30 მლ/წთ. რეკომენდებულია ტამიფლუს შემცირება 30 მგ-მდე დღეგამოშვებით. პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ჰემოდიალიზზე, ტამიფლუს 30 მგ საწყისი დოზით მიღება შესაძლებელია ჰემოდიალიზის დაწყებამდე. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად ტამიფლუ 30 მგ ინიშნება ჰემოდიალიზის ყოველი სეანსის შემდეგ. პაციენტების პერიტონეულ დიალიზზე პროფილაქტიკისთვის რეკომენდებულია ტამიფლუს 30 მგ დოზის მიცემა პერიტონეალური დიალიზის დაწყებამდე და შემდეგ 30 მგ ყველა შვიდ დღეში. (იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში და 2.4 უსაფრთხოების ზომები და განსაკუთრებული მითითებები). პაციენტებში თირკმლის ტერმინალური დაავადების დროს (კრეატინინის კლირენსი <10 მლ/წთ), რომელთაც არ უტარდებათ დიალიზი, ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის. ამდენად, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის ტამიფლუს დოზირების რეკომენდაციები მოწოდებული არ არის.

პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით

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

იმუნოკომპრომიტირებული პაციენტები

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

ხანდაზმულები

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

ბავშვები

ტამიფლუს უსაფრთხოება და ეფექტურობა 1 წლის ასაკამდე ბავშვები დადასტურებული არ არის (იხ. თავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში). ფარმაკოკინეტიკის მონაცემები აჩვენებს რომ 3 მგ/კგ დოზა დღეში ორჯერ 0–12 თვის ასაკის ბავშვებში აღწევს პრო წამალის და აქტიური მეტაბოლიტის

ისეთ კონცენტრაციებს პლაზმაში რომლიც მსგავსია უფრო დიდი ასაკის მქონე ბავშვების და მოზარდილების კლინიკური ეფექტურობის და უსაფრთხოების (იხ. თავი 2.1. თერაპიული ჩვენებები).

2.3 უკუჩვენებები

ოსელტამივირის ფოსფატის ან პრეპარატის რომელიმე კომპონენტისადმი მომატებული მგრძნობელობა.

2.4 უსაფრთხოების ზომები

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

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

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

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

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

2.4.1 ზეგავლენა ავტომატის და მანქანა-დანადგარების მართვის უნარზე

არ მიესადაგება

2.4.2 ურთიერთქმედებები სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

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

ოსელტამივირის ფოსფატი თითქმის ბოლომდე გარდაქმნება აქტიურ მეტაბოლიტად ძირითადად ღვიძლში განლაგებული ესთერაზების მიერ. მონაცემები ესთერაზებზე კონკურენციით განპირობებული ურთიერთქმედებებზე ლიტერატურაში მწირია.

ოსელტამივირსა და მისი აქტიური მეტაბოლიტის ცილებთან შეკავშირების დაბალი ხარისხის გამოს ნაკლებად სავარაუდოა შეკავშირებული წამლების ჩანაცვლებით გამოწვეული ურთიერთქმედებები.

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

ციმეტიდინი, ციტოქრომ P450 იზოფორმების არასპეციფიკური ინჰიბიტორი და ფუძე ან კათიონური წამლების მილაკოვანი რენული სეკრეციის კომპეტიტორი, პლაზმაში ოსელტამივირს ან მისი აქტიური მეტაბოლიტის კონცენტრაციაზე გავლენას არ ახდენს.

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

ამოქსიცილინთან ერთად გამოყენება ზეგავლენას არ ახდენს არცერთი ნაერთის კონცენტრაციაზე პლაზმაში, რაც აჩვენებს, რომ კონკურენცია ანიონურ სეკრეციის გზაზე უმნიშვნელოა.

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

არ აღინიშნება ოსელტამივირის ან მისი მთავარი მეტაბოლიტის ფარმაცოკინეტიკური ურთიერთქმედება პარაცეტამოლთან, აცეტილ სალიცილის მჟავას, ციმეტიდინთან ან ანტაციდებთან (მაგნიუმის და ალუმინის ჰიდროქსიდები და კალციუმის კარბონატები), ვარფარინთან, რამანტადინთან ან ამანტადინთან ერთად გამოყენების დროს.

III ფაზის მკურნალობის და პროფილაქტიკის კლინიკურ კვლევებში ტამიფლუ ინიშნებოდა ისეთ ხშირად გამოყენებულ წამლებთან ერთად, როგორიცაა აგფ ინფიბიტორები (ენალაპრილი, კაპტოპრილი), თიაზიდური შარდმდენები (ბენდროფლუაზიდი), ანტიბიოტიკები (პენიცილინი, ცეფალოსპორინი, აზითრომიცინი, ერითრომიცინი და დოქსიციკლინი), H₂ რეცეპტორების ბლოკატორები (რანიტიდინი, ციმეტიდინი), ბეტა ბლოკატორები (პროპრანოლოლი), ქსანტინები (თეოფილინი) სიმპათომიმეტიკები (ფსევდოეფედრინი), ოპიოიდები (კოდეინი), კორტიკოსტეროიდები, ინჰალაციური ბრონქოდილატატორები და

ანალგეტიკები (ასპირინი, იბუპროფენი და პარაცეტამოლი). გვერდითი ეფექტების პროფილის ან სიხშირის ცვლილება ტამიფლუსა და ამ მედიკამენტების ერთდროული გამოყენებისას არ აღნიშნულა.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

B კატეგორიის ორსულობა

ბოცვრებსა და ვირთაგვებზე ჩატარებულ რეპროდუქციულ კვლევებში ტერატოგენული ეფექტი არ აღნიშნულა. ფერტილობის და რეპროდუქციული ტოქსიურობის კვლევები ჩატარდა ვირთაგვებში. ოსელტამივირის გამოყენებულმა არც ერთმა დოზამ არ იქონია ზეგავლენა ფერტილობაზე. პრეპარატის ექსპოზიციამ ნაყოფზე ვირთაგვებსა და ბოცვრებში შეადგინა დედებში დაფიქსირებული მაჩვენებლის დაახლოებით 15-20%.

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

2.5.2 მეძუძური ქალები

ლაქტაციის პერიოდში ვირთაგვებში ოსელტამივირი და მისი აქტიური მეტაბოლიტი გამოიყოფა რძით. ინფორმაცია ძუძუთი კვებაზე მყოფ ბავშვებში ოსელტამივირის რძით ექსკრეციაზე ძალიან მწირია. შეზღუდული რაოდენობის არსებული ინფორმაციით ოსელტამივირი და მისი აქტიური მეტაბოლიტი აღმოჩენილია ქალის რძეში, თუმცა ძალიან დაბალი შემცველობით რაც იწვევს ახალშობილებში წამლის სუბთერაპიულ კონცენტრაციას. ამინფორმაციაზე დაყრდნობით, მოცირკულირე ვირუსის შტამის და ლაქტაციის პერიოდში მყოფი ქალის ზოგადი მდგომარეობის მიხედვით შესაძლოა განხილულ იქნას ოსელტამივირის დანიშვნის პერსპექტივა.

2.5.3 გამოყენება პედიატრიაში

იხილეთ 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში.

2.5.4 გამოყენება გერიატრიაში

იხილეთ 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში.

2.5.5 თირკმლის ფუნქციის დარღვევები

იხილეთ 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში.

2.5.6 ღვიძლის ფუნქციის დარღვევები

იხილეთ 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში.

2.6 არასასურველი მოვლენები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

მონაცემები ტამიფლუს უსაფრთხოების შესახებ ეფუძნება კლინიკური კვლევებს, რომლებშიც მთლიანად ჩართული იყო 2647 მოზრდილი/მოზარდი და 858 პედიატრიული პაციენტი გრიპით, ასევე კლინიკური კვლევებიდან, სადაც ჩართული 1945 მოზრდილი და ახალგაზრდა და 148 პედიატრიული პაციენტი ტამიფლუს იღებდა პროფილაქტიკის მიზნით. მოზრდილთა და მოზარდების ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ ტამიფლუს გრიპის სამკურნალოდ, წამლის გვერდითი ეფექტებიდან (წგე) ყველაზე ხშირი იყო გულისრევა, ღებინება და თავის ტკივილი. გვერდითი ეფექტების უმეტესობა ვლინდებოდა ერთეული შემთხვევებით მკურნალობის პირველ ან მეორე დღეს და სპონტანურად ქრებოდა 1-2 დღეში. მოზრდილთა და მოზარდების ჯგუფში, რომლებიც ტამიფლუს იღებდნენ გრიპის პროფილაქტიკისათვის, გვერდითი ეფექტებიდან ყველაზე ხშირად გამოვლინდა გულისრევა, ღებინება და თავის ტკივილი. ბავშვებში ყველაზე ხშირად ვლინდებოდა გულისრევა. პაციენტთა უმრავლესობაში პრეპარატის მოხსნა საჭირო არ გამხდარა.

გრიპის მკურნალობა და პროფილაქტიკა მოზარდებისა და ახალგაზრდების ჯგუფში

მოზრდილების თერაპიულ და პროფილაქტიკის ჯგუფებში ტამიფლუს რეკომენდირებული დოზით - თერაპიულ ჯგუფში (75 მგ-2ჯერ დღეში დ 5 დღის განმავლობაში და პროფილაქტიკის ჯგუფში 75 მგ ერთხელ დღეში 6 კვირის განმავლობაში) მიღებისას გვერდითი ეფექტები, რომელთა სიხშირე $\geq 1\%$ ან რომელთა გამოვლენის სიხშირე ტამიფლუს ჯგუფში პლაცებოსთან შედარებით 1 %-ით ან მეტით მაღალია, მოყვანილია ცხრილში-1.

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

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

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

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

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

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

- **გასტროინტესტინური დარღვევები (ტამიფლუ vs პლაცებო):**
 - თერაპიული ჯგუფი: დიარეა (6% vs. 7%), მუცლის ტკივილი (ეპიგასტრიუმის ტკივილის ჩათვლით, 2% vs. 3%)
 - თერაპიული ჯგუფი: დიარეა (3% vs. 4%), (ეპიგასტრიუმის ტკივილი (2% vs. 2%), დისპეფსია (1% vs. 1%)
- **ინფექციები (ტამიფლუ vs პლაცებო):**
 - თერაპიული ჯგუფი: ბრონქიტი (3% vs. 4%), სინუსიტი (1% vs. 1%), მარტივი ჰერპესი (1% vs. 1%)
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: ნაზოფარინგიტი (4% vs. 4%), ზედა რესპირატორული ტრაქტის ინფექციები (3% vs. 3%), გრიპი (2% vs. 3%)

- **ზოგადი პრობლემები (ტამიფლუ vs პლაცებო):**
 - თერაპიული ჯგუფი: თავბრუსხვევა (ვერტიგოს ჩათვლით, 2% vs. 3%),
 - თერაპიული ჯგუფი: დაღლილობა (7% vs. 7%), ცხელება (2% vs. 2%), გრიპის მსგავსი დაავადება (1% vs. 2%), თავბრუსხვევა (1% vs. 1%), კიდურების ტკივილი (1% vs. <1%)
- **ნევროლოგიური და ნერვული სისტემის (ტამიფლუ vs პლაცებო):**
 - თერაპიული ჯგუფი: უძილობა (1% vs. <1%)
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: უძილობა (1% vs. <1%)
- **რესპირატორული, გულმკერდის და შუასაყრის დაავადებები (ტამიფლუ vs პლაცებო):**
 - თერაპიული ჯგუფი: ხველა (2% vs. 2%), ცხვირის გაჭედვა (1% vs. 1%)
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: ცხვირის გაჭედვა (7% vs. 7%), ყელის ტკივილი (5% vs. 5%), ხველა (5% vs. 6%), რინორეა (1% vs. 1%)
- **კუნთების, შემაერთებელი ქსოვილის და ძვლოვანი სისტემის დაზიანება (ტამიფლუ vs პლაცებო):**
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: ზურგის ტკივილი (2% vs. 3%), ასახსრების ტკივილი (1% vs. 2%), კუნთების ტკივილი (1% vs. 1%)
- **რეპროდუქციული სისტემის და ძუძუს დაზიანებები (ტამიფლუ vs პლაცებო):**
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: დისმენორეა (3% vs. 3%)

გრიპის მკურნალობა და პროფილაქტიკა ხანდაზმულ პაციენტებში:

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

გრიპის პროფილაქტიკა იმუნიტეტის დარღვევის მქონე პაციენტებში:

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

გრიპის მკურნალობა და პროფილაქტიკა ≥ 1 წლის ასაკის ბავშვებში

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

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

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

- *გასტროინტესტინური დარღვევები (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: დიარეა (9% vs. 9%), გულისრევა (4% vs. 4%), მუცლის ტკივილი (ეპიგასტრიუმის ტკივილის ჩათვლით, 3% vs. 3%)
- *ინფექციები (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: შუა ყურის ანთება (5% vs. 8%), ბრონქიტი (2% vs. 3%), პნევმონია (1% vs. 3%), სინუსიტი (1% vs. 2%)
- *რესპირატორული, გულმკერდის და შუასაყარის დარღვევები (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: ასთმა (ასთმის მძიმე ფორმების ჩათვლით 3% vs. 4%), ეპისტაქსისი (2% vs. 2%)
 - პროფილაქტიკის ჯგუფი: ხველა (12% vs. 26%), ცხვირის გაჭედვა (11% vs. 20%)
- *კანის და კანქვეშა ქსოვილების დაზიანება (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: დერმატიტი (ალერგიული და ატოპური დერმატიტის ჩათვლით, 1% vs. 2%)
- *ურისა და ლაბირინთის დაზიანება (ტამიფლუ/პლაცებო):*
 - თერაპიის ჯგუფი: ყურის ტკივილი (1% vs. <1%)
- *თვალის დაზიანება (ტამიფლუ/პლაცებო):*

- თერაპიის ჯგუფი: კონიუქტივიტი (გაწითლებული თვალი, გამონადენი და ტკივილი 1% vs. <1%)

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

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

მონაცემები 1 წლამდე ასაკის ბავშვებში

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

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

2.6.2 პოსტმარკეტინგი

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

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

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

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

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

2.6.2.1 ლაბორატორიული ცვლილებები

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

2.7 დოზის გადაჭარბება

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

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

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ოსელტამივირს ფოსფატი პრო-წამალია. აქტიური მეტაბოლიტი ოსელტამივირის კარბოქსილატი (ოკ) A და B გრიპის ვირუსის ფერმენტ ნეირინამინიდაზას მაღალაქტიური და სელექტიური ინჰიბიტორია. ვირუსული ნეირინამინიდაზას მნიშვნელოვანია როგორც ვირუსის არაინფიცირებულ უჯრედში შეღწევაში ასევე ინფიცირებული უჯრედიდან ვირუსის ახლადფორმირებული ნაწილაკების გამონსათავისუფლებაში და ორგანიზმში ვირუსის შემდგომ გავრცელებაში.

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

3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

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

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

კვლევები გრიპით ბუნებრივი დაავადების დროს

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

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

გრიპის მკურნალობა ბავშვებში

ორმაგი ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევა ჩატარდა 1-12 წლის (საშუალო ასაკი 5.3 წელი) ბავშვებში, რომელთაც აღნიშნებოდათ ცხელება ($>100^{\circ}\text{ F}$ / 37.8° C).

პლუს ხველა ან სურდო. მათი ჩართვა კვლევაში მოხდა როდესაც ცნობილი იყო, რომ პოპულაციაში გავრცელებულია გრიპი. ამ კვლევაში პაციენტების 67% ინფიცირებული იყო A ტიპის ვირუსით ხოლო 33% B ტიპის ვირუსით.

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

მეორე კვლევა ჩატარდა ასთმის მქონე 6-12 წლის ასაკის 334 ბავშვში, მათგან გრიპი ჰქონდა 53.6%-ს. ოსელტამივირის ჯგუფში დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა არ შემცირებულა სარწმუნოდ. მე-6 დღისათვის (მკურნალობის უკანასკნელი დღე) FEV1 მოიმატა 10.8%-ით ოსელტამივირის ჯგუფში, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში მატებამ 4.7% შეადგინა ($p=0.0148$).

გრიპის პროფილაქტიკის შემსწავლელი კვლევები

გრიპის პროფილაქტიკა მოზრიდლებსა და მოზარდებში

ტამიფლუს ეფექტურობა ბუნებრივად შეძენილი A და B ტიპის გრიპის პროფილაქტიკაში ნაჩვენები იყო სამ დამოუკიდებელ III ფაზის კვლევაში.

მოზრიდლებსა და მოზარდებში ჩატარებულ III ფაზის კვლევაში ტამიფლუ დაინიშნა ოჯახში მცხოვრებ გრიპით ინფიცირებულთან კონტაქტის მქონე პირებში სიმპტომების დაწყებიდან 2 დღის ფარგლებში, რამაც კონტაქტის შემდგომი გრიპით ავადობა შეამცირა 92%-ით.

პლაცებო კონტროლირებად, ორმაგ ბრმა კვლევაში, რომელიც ჩატარდა სხვა მხრივ ჯანმთელ 18-65 წლის ასაკის მოზრიდლებში, ტამიფლუმ სარწმუნოდ შეამცირა გრიპის კლინიკური ფორმის ახალი შემთხვევების სიხშირე 76%-ით თემში გრიპის ეპიდემიის აფეთქების დროს. აღნიშნულ კვლევაში ტამიფლუს ღებულობდნენ 42 დღის განმავლობაში.

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

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

III ფაზის ამ კვლევებში ტამიფლუმ სარწმუნოდ შეამცირა ვირუსის გავრცელებისა და ოჯახის ფარგლებში ვირუსის გადაცემის სიხშირე.

გრიპის პროფილაქტიკა ბავშვებში

ტამიფლუმ ეფექტურობა ბუნებრივად შეძენილი გრიპის პროფილაქტიკაში ნაჩვენები იქნა ოჯახებში ექსპოზიციის შემდგომი პროფილაქტიკის კვლევაში, რომელიც მოიცავდა 1-დან 12-წლამდე ასაკის ბავშვებს (როგორც საწყის შემთხვევების, ისე ოჯახური კონტაქტების სახით). კვლევაში ეფექტურობის პირველადი პარამეტრი იყო ლაბორატორიულად დადასტურებული გრიპის ინციდენტობა. აღნიშნულ კვლევაში გამოყენებულ იქნა ტამიფლუმს პერორული სუსპენზია 30 – 75 მგ დღეში ერთხელ 10 დღის განმავლობაში. ბავშვებში, რომლებიც არ ავრცელებდნენ ვირუსს საწყისში, ლაბორატორიულად დადასტურებული გრიპის ახალი შემთხვევების სიხშირე შემცირდა 21%-დან (15/70) ჯგუფში, რომელიც არ ღებულობდა პროფილაქტიკას, 4%-მდე (2/47) ჯგუფში, რომელიც ღებულობდა პროფილაქტიკას.

გრიპის პროფილაქტიკა იმუნოკომპრომიტირებულ პაციენტებში

ჩატარდა ორმაგი ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული კვლევა 475 მათ შორის 1-12 წლის ასაკის 18 ბავშვი იმუნოკომპრომიტირებულ პაციენტში, რომლებიც იღებდნენ ტამიფლუმს გრიპის სეზონური პროფილაქტიკის მიზნით. შეფასებული იქნა ლაბორატორიულად RT-PCR და კლინიკურად დადასტურებული $>99.0^{\circ}\text{F}/37.2^{\circ}\text{C}$ ხველა და კორიზა გრიპის სიხშირე 24 საათის განმავლობაში. პაციენტებში, რომლებიც კვლევის დაწყებამდე არ იყვნენ ვირუსმატარებლები, ტამიფლუმს ჯგუფში შემცირდა ლაბორატორიულად დადასტურებული და კლინიკურად გამოვლენილი გრიპის სიხშირე ჯგუფში რომელიც არ იღებდა პროფილაქტიკურ მკურნალობას 3.0 იდან 0.4%-მდე (1/231) ჯგუფი რომელიც რეზი ტამიფლუმს პროფილაქტიკისთვის.

ვირუსის რეზისტენტობა

ვირუსის ნეირინამნიდაზას შმცირებული მგრძნობელობა

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

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

* სრული გენოტიპირება არ ჩატარებულა ყველა კვლევაში.

ტამიფლუმს გამოყენებასთან ასოცირებული წამლის მიმართ რეზისტენტობის მტკიცებულება დღეისთვის ჩატარებულ კვლევებში: პოსტ-ექსპოზიცია (7 დღე),

პოსთექსპოზიტო ბინაზე კონტაქტიდან (10 დღე) და იმუნოკომპრემეტირებული პირების სეზონური (42 დღე) პრევენციის დროს ნანახი არ იქნება. იმუნოკომპრემეტირებულ პირებში 12 კვირიანი პროფილასქტიკური მურნალობის დროს რეზისტენტობა არ განვითარებულა.

კლინიკური და ზედამხედველობის მონაცემები: ბუნებრივი მუტაციები ასოცირებული ოლესატამავარის მიმართ მგლზნობელობის დაქვეითებასთან აღმოჩენილია *in vitro* იმ პაციენტების მიერ იზოლირებული A და B ვირუსებში, რომლებიც არ იღებდნენ ოსელტამავირს. მაგალითად 2008 წელს ოსელტამავირის რეზისტენტული ქვეტიპი H275Y იყო აღმოჩენილი 2008 წელს ევროპაში გავრცელებული H1N1 99%-ში, როცა 2009 წელს H1N1 გრიპი (დორის გრიპი) თითქმის მთლიანად მგრძნობიარე ოსელტამავირზე. რეზისტენტული შტამები ასევე გამოიყო იმუნოკომპეტენტური და იმუნოკომპრემეტირებული პირებისგან, რომლებიც მკურნალობდნენ ოსელტამავირით. ოსელტამავირის მიმართ მგრძნობელობა ცვალებადობს სეზონურად და გეოგრაფიულად. ოსელტამავირის მიმართ რეზისტენტობა ასევე აღწერილი იყო H1N1 გრიპის პანდემიის დროს და უკავშირდებოდა როგორც თერაპიულ ასევე პროფილასქტიკურ რეჟიმებს.

პრეპარატის მიმართ რეზისტენტობის განვითარების რისკი მეტია ყველაზე ახალგაზრდა ჯგუფებში და იმუნოკომპრემეტირებულ პაციენტებში. ოსელტამავირით ნამკურნალევი და ოსელტამავირის მიმართ რეზისტენტული ვირუსების შტამების ლაბორატორიული შესწავლით გამოვლინდა N1 და N2 ნეირამინიდაზების მუტაციები. რეზისტენტული მუტაციები სუბ-ტიპ სპეციფიკურია.

პრეპარატის დანიშვნისას გათვალისწინებული უნდა იყოს არსებული ინფორმაცია გრიპის ვირუსის მგრძნობელობაზე პრეპარატის მიმართ ყოველ სეზონზე. (უახლესი ინფორმაციისათვის, იხილეთ WHO ან / და ადგილობრივი მთავრობის ვებ გვერდები).

3.1.3 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

3.1.4 აბსორბცია

ოსელტამავირი სწრაფად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან ოსელტამავირს ფოსფატის პერორული მიღების შემდეგ. იგი სწრაფად გარდაიქმნება აქტიურ მეტაბოლიტად ღვიძლის ესთერაზების საშუალებით. პლაზმაში აქტიური მეტაბოლიტის კონცენტრაციის განსაზღვრა შესაძლებელია დოზის მიღებიდან 30 წუთში, ხოლო მაქსიმალური კონცენტრაცია მიიღწევა 2-3 საათში და მნიშვნელოვნად აღემატება (20-ჯერ) პრო-წამლის კონცენტრაციას. პერორული დოზის არანაკლებ 75% ხვდება სისტემურ სისხლისმიმოქცევაში აქტიური მეტაბოლიტის სახით. აქტიური მეტაბოლიტის პლაზმური კონცენტრაცია დოზის პროპორციულია და არ არის დამოკიდებული საკვებთან ერთად მიღებაზე (იხ. 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

3.1.5 დისტრიბუცია

ადამიანებში აქტიური მეტაბოლიტის განაწილების მოცულობა (V_{ss}) დაახლოებით 23 ლიტრია.

როგორც ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში იყო ნაჩვენები, აქტიური მეტაბოლიტი გრიპოზული ინფექციის ყველა საკვანძო ლოკალიზაციას აღწევს. ამ კვლევებში, აქტიური მეტაბოლიტის ანტივირუსული კონცენტრაცია ნანახი იქნა ფილტვებში, ბრონქოალვეოლურ ლავაჟში, ცხვირის ლორწოვანში, შუა ყურში და ტრაქეაში..

აქტიური მეტაბოლიტის შეკავშირება ადამიანის პლაზმის ცილებთან გასათვალისწინებელი არაა (დაახლოებით 3%). პრო-წამლის შეკავშირება ადამიანის პლაზმის ცილებთან შეადგენს 42%-ს. აღნიშნული მაჩვენებლები არ არის საკმარისი იმისათვის, რომ განაპირობოს მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედებები სხვა წამლებთან.

3.1.6 მეტაბოლიზმი

ოსელტამივირის ფოსფატი თითქმის მთლიანად გარდაიქმნება აქტიურ მეტაბოლიტად ღვიძლში განლაგებული ესთერაზების მიერ. არც ოსელტამივირი და არც მისი აქტიური მეტაბოლიტი არ წარმოადგენს ციტოქრომ P450 ძირითადი ფორმების კატალიზატორს ან ინჰიბიტორს (იხ. 2.4.2 ურთიერთქმედებები სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

3.1.7 ელიმინაცია

აბსორბირებული ოსელტამივირი ძირითადად (>90%) გამოიყოფა აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაქმნის გზით. აქტიური მეტაბოლიტის შემდგომი მეტაბოლიზმი აღარ ხდება და გამოიყოფა შარდით. პლაზმაში პიკური კონცენტრაციის მიღწევის შემდეგ აქტიური მეტაბოლიტის კონცენტრაცია პაციენტების უმრავლესობაში მცირდება 6-10 სთ-იანი ნახევრადდაშლის პერიოდით.

აქტიური წამალი მთლიანად (>99%) გამოიყოფა თირკმლებით. თირკმლოვანი კლირენსი (18.8 ლ/სთ) აჭარბებს გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარეს (7.5 ლ/სთ) რაც მიუთითებს, რომ დამატებით ადგილი აქვს ტუბულარულ ფილტრაციას. პერორულად მიღებული მონიშნული დოზის 20%-ზე ნაკლები გამოიყოფა ფეკალიებით.

3.1.8 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

პაციენტები თირკმლის უკმარისობით

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

გრიპის მკურნალობა

პაციენტებისთვის რომელთა კრეატინინის კლირენსიც 60 მლ/წთ-ს აღემატება დოზის კორექცია საჭირო არ არის. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსი >30-60 მლ/წთ-ზე, რეკომენდებულია ტამიფლუს დოზის შემცირება – 30 მგ დღეში ორჯერ 5 დღის განმავლობაში. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით 10-30 მლ/წთ. რეკომენდებულია ტამიფლუს შემცირება 30 მგ.მდე დღეში ერთხელ 5 დღის

განმავლობაში. პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ჰემოდიალიზზე, ტამიფლუს 30 მგ საწყისი დოზით მიღება შესაძლებელია ჰემოდიალიზის დაწყებამდე თუ გრიპის სიმპტომების ვითრება 48 საათის განმავლობაში დიალიზის სეანსებს შორის. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად ტამიფლუ 30 მგ ინიშნება ჰემოდიალიზის ყოველი სეანსის შემდეგ. პაციენტებში პერიტონეულ დიალიზზე მკურნალობისთვის რეკომენდირებული ტამიფლუს 30 მგ დოზის მიცემა პერიტონეალური დიალიზის დაწყებამდე და შემდეგ 30 მგ ყველა 5 დღეში. (იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში და 2.4 უსაფრთხოების ზომები და განსაკუთრებული მითითებები). პაციენტებში თირკმლის ტერმინალური დაავადების დროს (კრეატინინის კლირენსი <10 მლ/წთ), რომელთაც არ უტარდებათ დიალიზი, ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის. ამდენად, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის ტამიფლუს დოზირების რეკომენდაციები მოწოდებული არ არის..

გრიპის პროფილაქტიკა

პაციენტებისთვის რომელთა კრეატინინის კლირენსიც 60 მლ/წთ-ს აღემატება დოზის კორექცია საჭირო არ არის. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით >30 -60 მლ/წთ-ზე, რეკომენდებულია ტამიფლუს დოზის შემცირება – 30 მგ დღეში ერთხელ. განმავლობაში. პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით 10–30 მლ/წთ. რეკომენდებულია ტამიფლუს შემცირება 30 მგ-მდე დღეგამოშვებით. პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ჰემოდიალიზზე, ტამიფლუს 30 მგ საწყისი დოზით მიღება შესაძლებელია ჰემოდიალიზის დაწყებამდე. პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად ტამიფლუ 30 მგ ინიშნება ჰემოდიალიზის ყოველი სეანსის შემდეგ. პაციენტების პერიტონეულ დიალიზზე პროფილაქტიკისთვის რეკომენდებულია ტამიფლუს 30 მგ დოზის მიცემა პერიტონეალური დიალიზის დაწყებამდე და შემდეგ 30 მგ ყველა შვიდ დღეში. (იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში და 2.4 უსაფრთხოების ზომები და განსაკუთრებული მითითებები). პაციენტებში თირკმლის ტერმინალური დაავადების დროს (კრეატინინის კლირენსი <10 მლ/წთ), რომელთაც არ უტარდებათ დიალიზი, ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის. ამდენად, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის ტამიფლუს დოზირების რეკომენდაციები მოწოდებული არ არის.

პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით

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

ხანდაზმულები

აქტიური მეტაბოლიტის ექსპოზიცია 25-35%-ით უფრო მაღალი იყო ხანდაზმულებში (65-78 წელი) ახალგაზრდებთან შედარებით, რომლებიც ტამიფლუს შესაბამის დოზებს ღებულობდნენ. ნახევრადგამოყოფის პერიოდი ხანშიშესულებში ახალგაზრდებში მიღებული შედეგების მსგავსი იყო. სისტემური ექსპოზიციისა და ამტანობის გათვალისწინებით დოზის კორექცია, მკურნალობისას ან პროფილაქტიკისას, ხანშიშესულებში საჭირო არ არის (იხ. 2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში).

≥1 წლის ასაკის ბავშვები

ტამიფლუს ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი იქნა 1-16 წლის ასაკის ბავშვებში ერთჯერადი დოზის ფარმაკოკინეტიკურ კვლევებში. მრავჯერადი დოზირების ფარმაკოკინეტიკური კვლევები 3-12 წლის ასაკის ბავშვების მცირე ჯგუფში ჩატარდა კლინიკური კვლევების ფარგლებში. აქტიური მეტაბოლიტის კლირენსი, სხეულის მასის კორექციის შემდეგ, უფრო სწრაფი იყო ბავშვებში მოზრდილებთან შედარებით, რაც მიცემულ კგ/წონაზე სისტემური ექსპოზიციის ნაკლებ ხანგრძლივობაში აისახება 2 მგ/კგ დოზის გამოყენებისას და 30 და 45 მგ ერთეული დოზების მიცემა ბავშვებისთვის 2.2. თავში მოცემული რეკომენდაციების კატეგორიების მიხედვით იწვევს ოსელტამივირის კარბოქსილატის ექსპოზიციას რომელიც მოზრდილებში 75 მგ კაფსულის ერთჯერადი მიღებისას (დაახლოებით 1 მგ/კგ) ნაჩვენები ექსპოზიციის მსგავსი იყო. ოსელტამივირის ფარმაკოკინეტიკა 12 წელს გადაცილებულ ბავშვებსა და მოზრდილებში მსგავსია.

<1 წლის ასაკის ბავშვები

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

3.2 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოებაზე, განმეორებითი დოზის ტოქსიურობისა და გენოტოქსიურობაზე ჩატარებული კვლევების საფუძველზე, პრეკლინიკური მონაცემებით ადამიანისათვის განსაკუთრებული საფრთხე აღმოჩენილი არ იქნა.

3.2.1 კარცინოგენობა

კანცეროგენული პოტენციალის სამი კვლევით (ორწლიანი კვლევები ვირთაგვებსა და თაგვებზე ოსელტამივირის გამოყენებით და ექვსთვიანი ტრანსგენული Tg:AC თაგვების კვლევა აქტიური მეტაბოლიტის გამოყენებით) ოსელტამივირის კარცინოგენობა არ იყო გამოვლენილი.

3.2.2 მუტაგენობა

აქ იქნა ნაჩვენები ოსელტამივირის და მისი აქტიური მეტაბოლიტის გენოტოქსიურობა ტესტების სტანდარტულ ნაკრებზე.

3.2.3 შვილოსნობის უნარი

ვირთაგვეზე ჩატარებულ ნაყოფიერების შემსწავლელ კვლევაში, რომელშიც გამოყენებულმა დოზამ შეადგინა 1500 მგ/კგ/დღეში, გვერდითი ეფექტები არ გამოვლენილა არცერთ სქესში.

3.2.4 ტერატოგენობა

ტერატოგენობის შემსწავლილი კვლევები ჩატარდა ვირთაგვეებსა და ბოცვრებში, რომლებშიც გამოიყენეს 1500 მგ/კგ/დღეში და 500 მგ/კგ/დღეში დოზები შესაბამისად. უარყოფითი ზეგვლენა ემბრიონის/ნაყოფის განვითარებაზე არ აღნიშნულა. ვირთაგვეებზე ჩატარებულ პრე-/პოსტნატალურ კვლევებში მშობიარობის გახანგრძლივება აღინიშნა 1500 მგ/კგ/დღეში დოზების გამოყენებისას, ამავდროულად გასათვალისწინებელია, რომ ადამიანებში გამოყენებულ დოზასა და ვირთაგვეებში მაქსიმალურ ეფექტის არმქონე დოზას (500 მგ/კგ/დღეში) შორის უსაფრთხოების მარაგი ოსელტამივირისათვის 480-ჯერ და აქტიური მეტაბოლიტისათვის 44-ჯერ განსხვავდება შესაბამისად. პრეპარატის ექსპოზიციამ ნაყოფზე შეადგინა დედებში დაფიქსირებული მაჩვენებლის დაახლოებით 15-20%.

3.2.5 სხვა

მემუძურ ვირთებში, ოსელტამივირ და აქტიური მეტაბოლიტი გამოიყოფა რძით. უცნობია ხვდება თუ არა ოსელტამივირ ან მისი აქტიური მეტაბოლიტი ადამიანის რძეში. ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების საფუძველზე შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ დედის რძეში ოსელტამივირის და აქტიური მეტაბოლიტის მოსალოდნელი კონცენტრაციაა 0.01 მგ/დღეში და 0.3 მგ/დღეში.

ზღვის გოჭებში ჩატარებული “მაქსიმოზაციის” ტესტით ნაჩვენები იყო, რომ ოსელტამივირმა შესაძლოა კანის რეაქციების პროვოცირება მოახდინოს. არაფორმირებული აქტიური მეტაბოლიტის გამოყენებისას ცხოველების დაახლოებით 50% განუვითარდა ერითემა. თვალის გაღიზიანების შექცევადი ნიშნები გამოვლინდა ბოცვრებში.

მართალია მოზრდილ ვირთაგვეებში ოსელტამივირს ერთჯერადი მაღალი დოზის გამოყენებას რაიმე ეფექტი არ მოჰყოლია, 7 დღის ვირთაგვეებში აღინიშნა ტოქსიურობა მოვლენები, მათ შორის სიკვდილიც. აღნიშნული ეფექტები აღინიშნა 657 მგ/კგ და უფრო მაღალი დოზის გამოყენებისას. 500 მგ/კგ დოზის გამოყენებას არ ახლდა გვერდითი ეფექტების განვითარება, მათ შორის ხანგრძლივი მკურნალობის შემდეგაც (500 მგ/კგ დოზის 7-21 დღის მანძილზე მშობიარობის შემდეგ)

4. ფარმაცევტული თვისებები

4.1 შენახვა

ფხვნილი ორალური სუსპენზიისთვის:

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

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

4.2 გამოყენებასთან, მოპრყობასთან და გადაგდებასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები

გამოყენებული ან ვადაგასული პრეპარატის გადაგდება

მინიმალურად უნდა მოხდეს პრეპარატით გარემოს დაბინძურება. პრეპარატი არ უნდა გავატანოთ წყალს და საყოფაცხოვრებო ნაგავს. თუ შესაძლებელია, გამოყენებული უნდა იქნას ე.წ. “შემგროვებელი სისტემები”.

სტაბილობა

არ შეიძლება მედიკამენტის გამოყენება შეფუთვაზე მითითებული შენახვის ვადის გასვლის შემდეგ.

მოპრყობა და გადაგდება

სუსპენზიის მომზადება ტამიფლუს ფხვნილისგა (6მგ/მლ)

პაციენტებში გამოყენებამდე რეკომენდებულია ტამიფლუს სუსპენზია მოამზადოს ფარმაცევტმა (იხ. 2.2 დოზირება და მიღების წესი

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

ინსტრუქცია და პერორული დოზის გამანაწილებელი უნდა მიეწოდოს პაციენტს. სასურველია მომზადებული სუსპენზიის შენახვის ვადა მითითებული იყოს ფლაკონის ეტიკეტზე.

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

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

პრეპარატისაგან სუსპენზიის მომზადება (6 მგ/მლ)

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

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

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

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

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

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

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

მოსამზადებელი მიქსტური რაოდენობა	ტამიფლუს კაფსულების რაოდენობა (ოსელტამივირი მგ)			გამხსნელის რაოდენობა
	75 მგ	45 მგ	30 მგ	
25 მლ	2 კაფსულა (150 მგ)	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა დოზის კაფსულა*	5 კაფსულა (150 მგ)	24.5 მლ
30მლ	გთხოვთ გამოიყენოთ სხვა	4 კაფსულა (180მგ)	6 კაფსულა (180 მგ)	29.5 მლ

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

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

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

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

დაახურეთ ბოთლს თავსახური და შეანჯღრიეთ 2 წუთის განმავლობაში.

დააკარით ბოთლს ეტიკეტი „გამოყენებამდე ფრთხილად შეარხიეთ“.

გააფრთხილეთ მშობელი ან მომვლელი თერაპიის კურსის დამთავრების შემდეგ გაანადგურონ მორჩენილი ხსნარი

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

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

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

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

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

პრეპარატისგან მომზადებული სუსპენზიის დოზირება (6 მგ/მლ)

იხ. თავი 2.2 დოზირების და მიღების წესი დოზირების საჭირო ინსტრუქციებისთვის

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

მცირე ულუფების გასაზომად სუსპენსია გაანაწილეთ პერორალური დანაყოფებიანი სირინგით

4.3 შეფუთვა

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

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის არა ხელმისაწვდომ ადგილას
--

Current at June 2012

დამზადებულია Roche S.p.A. Milan,
Segrate, Italy მიერ
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel,
Switzerland -სთვის
Licensor:
Gilead Sciences, Foster City
California, USA

სუსპენზიის მომზადების ინსტრუქციები

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

გთხოვთ მიყვეთ ინსტრუქციებს სწორი დოზირების დასაცავად:

1. განსაზღვეთ მიქსტურის მოსამზადებელი კაფსულების რაოდენობა ამ პროცედურის მიხედვით:

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

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

2. ზემოთ მოყვანილი ცხრილის მიხედვით შეამოწმეთ დოზის სისწორე. დაიჭირეთ კაფსულა მცირე ზომის ჯამიოს ზემოთ, ფრთხილად გამოქაჩეთ, გახსენით და ფხვნილი ჩაყარეთ ჯამში.
3. ჯამში დაამატეთ ხელმისაწვდომი, მცირე რაოდენობის (მაქსიმუმ 1 ჩაის კოვზი), დატკბილული პროდუქტი და კარგად მოურიეთ.
4. მოურიეთ მიქსტურას და ჯამის მთლიანი შიგთავსი მიეცით პაციენტს. პაციენტმა მიქსტურა უნდა გადაყლაპოს მიღებისთანავე. თუ მიქსტურის მცირე რაოდენობა რჩება ჯამში, გამოავლეთ წყალით და დააღვინეთ პაციენტს.

გაიმეორეთ პროცედურა წამლის მიღების საჭიროებისას.

მიქსტურის მომზადების ინსტრუქციები

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

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

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

სხეულის მასა	რეკომენდებული დოზა	ტამიფლუს მიქსტურის რაოდენობა ერთი დოზისთვის
≤15 კგ	30 მგ	2 მლ
15- 23კგ	45 მგ	3 მლ
23-40 კგ	60 მგ	4 მლ

4. 5 დღიანი მკურნალობის კურსისთვის რეკომენდირებულია 30მგ, 45 მგ ან 60 მგ დოზების დღეში ორჯერადი გამოყენება, ხოლო პრევენციისთვის იგივე დოზები დღეში ერთელ..

5. მეორე ჯამში გადატანილ მიქსტურას დაამატეთ ხელთარსებული, მცირე რტაოდენობის (მაქსიმუმ ერთი ჩაის კოვზი), ტკბილი პროდუქტი (მწარე გემოს გადასაფარად) და კარგად აურიეთ.
6. მოურიეთ მიღებულ მიქსტურას და მეორე ჯამში არსებული მთელი მასა მიეცით პაციენტს. პაციენტმა მიქსტურა უნდა გადაყლაპოს მომზადებისთანავე. თუ ჟამში რჩევა მიქსტურა, გამოავლეთ მცირე რაოდენობის წყალი და დააღვეინეთ პაციენტს.

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

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

გაიმეორეთ პროცედურა წამლის მიღების საჭიროებისას.