

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу НАТФЛУ, капсули тверді по 30 мг або по 45 мг, або по 75 мг МНН – Oseltamivir**

### **VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

Грип - це гостра респіраторна інфекція, спричинена вірусами грипу, які циркулюють у всіх частинах світу. Існує 4 типи сезонних вірусів грипу, типи А, В, С і D. Віруси грипу А і В циркулюють і викликають сезонні епідемії захворювання. Далі віруси грипу А класифікуються на підтипи відповідно до комбінацій гемаглютиніну (НА) та нейрамінідази (NA), білків на поверхні вірусу. В даний час у людини циркулюють віруси грипу підтипу А (H1N1) та А (H3N2). А (H1N1) також позначається як А (H1N1) pdm09, так як він викликав пандемію в 2009 році і згодом замінив вірус сезонного грипу А (H1N1), який поширювався до 2009 року. Відомо, що лише віруси грипу типу А викликали пандемію.

Сезонний грип характеризується раптовим підвищенням температури, кашлем (зазвичай сухим), головним болем, болем у м'язах і суглобах, сильним нездужанням (погане самопочуття), хворим горлом і нежиттю. Кашель може бути сильним та тривати 2 і більше тижнів. Більшість людей одужують від лихоманки і інших симптомів протягом тижня, не потребуючи медичної допомоги. Але грип може викликати важку хворобу або смерть, особливо у людей з високим ризиком.

Постраждати можуть всі вікові групи, але є групи, які піддаються більшій небезпеці, ніж інші. Населення з більшим ризиком важких захворювань або ускладнень при інфікуванні: вагітні жінки, діти віком до 59 місяців, особи похилого віку, особи з хронічними захворюваннями (такі як хронічні серцеві захворювання, захворювання дихальної системи, ниркові, захворювання обміну речовин, нервової системи, печінки або гематологічні захворювання) та особи з імунодепресивними станами (наприклад, ВІЛ / СНІД, які отримують хіміотерапію або стероїдні лікарські засоби або мають злоякісні утворення). Медичні працівники піддаються високому ризику зараження вірусом грипу через підвищену схильність пацієнтів і подальшого поширення ризику, особливо серед уразливих осіб.

З точки зору передачі, сезонний грип поширюється легко, з швидкою передачею в людних місцях, включаючи школи і будинки пристарілих. Коли інфікована людина кашляє або чхає, краплі, що містять віруси (інфекційні краплі), розсіюються в повітрі і можуть поширюватися на відстань до одного метра, і заражають людей в безпосередній близькості, які вдихають ці краплі.

Вірус також може передаватися через руки, які заражені вірусами грипу. Коли інфікована людина кашляє або чхає, краплі, що містять віруси (інфекційні краплі), розсіюються в повітрі і можуть поширюватися на відстань до одного метра, і заражають людей в безпосередній близькості, які вдихають ці краплі. Час від зараження до хвороби, відомий як інкубаційний період, становить близько 2 днів, але коливається від одного до чотирьох днів.

### **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

Безпека і ефективність озелтамівіру заснована на клінічних дослідженнях грипу природного походження, в якому переважаючою інфекцією був грип типу А.

В об'єднаному аналізі всіх грип-позитивних дорослих та підлітків (N = 2413), включених в дослідження по лікуванню з осельтамівіром 75 мг два рази на день протягом 5 днів скоротив

середню тривалість захворювання на грип приблизно на один день з 5,2 дня (95% ДІ 4,9- 5,5 дня) в групі плацебо до 4,2 дня (95% ДІ 4,9-5,5 дня;  $p \leq 0,0001$ ).

Частка осіб, у яких розвинулися зазначені ускладнення нижніх дихальних шляхів (в основному бронхіт), які отримували антибіотики, була знижена з 12,7% (135/1,063) в групі плацебо до 8,6% (116/1,350) в популяції, що одержувала озельтамівір ( $p = 0.0012$ ).

У літніх грип-позитивних осіб озельтамівір значно знижував частоту зазначених ускладнень з боку нижніх дихальних шляхів (головним чином, бронхіту), які лікувалися антибіотиками, з 19% (52/268) в групі плацебо до 12% (29/250) в групі, що застосовувала озельтамівір ( $p = 0.0156$ ).

У хворих на грип з хронічним захворюванням серця і / або дихальних шляхів загальна частота ускладнень з боку нижніх дихальних шляхів (головним чином, бронхіту), які отримували антибіотики, склала 17% (22/133) в групі плацебо і 14% (16/118) в групі, що застосовувала озельтамівір ( $p = 0.5976$ ).

У разі лікування інфекції грипу типу В 15% населення, інфікованого на грип, були інфіковані вірусом грипу В, причому в окремих дослідженнях ця частка коливалася від 1 до 33%. Середня тривалість хвороби у осіб, інфікованих грипом типу В, не відрізнялася значно між групами лікування в окремих дослідженнях. Дані 504 осіб, інфікованих грипом типу В, були об'єднані для аналізу у всіх дослідженнях. Озельтамівір скоротив час на полегшення всіх симптомів на 0,7 дня (95% ДІ 0,1-1,6 дня;  $p = 0,022$ ) і тривалість лихоманки ( $\geq 37,8^\circ \text{C}$ ), кашлю і нежиті на один день (95% ДІ 0,4-1,7 днів;  $p < 0,001$ ) в порівнянні з плацебо.

### **VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування**

Даних щодо ефективності озельтамівіру при будь-яких захворюваннях, спричинених іншими збудниками, крім вірусів грипу, немає. Крім того, немає доказів ефективності лікування при наступних станах:

#### Захворювання серця/дихальної системи

Ефективність озельтамівіру для лікування осіб із хронічними захворюваннями серця та/або захворюваннями дихальної системи не встановлена.

#### Пацієнти з ослабленим імунітетом

Ефективність озельтамівіру для лікування або профілактики грипу у пацієнтів з ослабленим імунітетом не встановлені.

#### Дитяча популяція

В даний час немає даних, що дозволяють рекомендувати дозу для недоношених дітей (<36 тижнів постконцептуального віку). Крім того, показання для немовлят у віці до 1 року засновані на екстраполяції даних про ефективність, отриманих від дітей більш старшого віку, а рекомендоване дозування заснована на даних фармакокінетичного моделювання.

#### Тяжкі супутні стани

Немає інформації щодо безпеки та ефективності застосування озельтамівіру пацієнтам із тяжкими або нестабільними захворюваннями з неминучим ризиком госпіталізації.

#### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Шкірні розлади / анафілактичні / анафілактоїдні реакції / ангіоневротичний набряк	<p>У дослідженнях, присвячених вивченню озельтамівіру для лікування і профілактики грипу у дорослих і підлітків або під час постмаркетингового спостереження, висип і кропив'янка (кропив'яна висип) спостерігалися менш ніж у одного пацієнта зі 100 та серйозні небезпечні для життя алергічні стани, що вражають шкіру та слизові оболонки (мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) були рідкісними, спостерігалися менше ніж у 1 пацієнта на 1000 осіб.</p> <p>Анафілактичні та анафілактоїдні реакції: важкі алергічні реакції з набряком обличчя і шкіри, сверблячі висипання, низький кров'яний тиск і утруднене дихання. Ангіоневротичний набряк: раптова поява сильного набряку шкіри, в основному, навколо області голови і шиї, включаючи очі і язик, з утрудненим диханням.</p>	Симптоми та тяжкість можуть бути зменшені шляхом моніторингу та раннього виявлення.
2. Шлунково-кишкові кровотечі та запалення товстої кишки (геморагічний коліт)	Кровотеча з кишечника і геморагічний коліт були зареєстровані менш ніж у 1 пацієнта з 1000 в дослідженнях або під час постмаркетингового спостереження.	Симптоми та тяжкість можуть бути зменшені шляхом моніторингу та раннього виявлення

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
3. Розлади печінки та жовчовивідних шляхів (гепатобіліарні)	У дослідженнях та з післямаркетингового нагляду повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів в крові (ознака можливих проблем з печінкою) менш ніж у 1 пацієнта на 100 та гепатиту (запалення печінки), включаючи серйозні випадки, що призводять до печінкової недостатності та смерті, менш ніж у одного пацієнта на 1000.	Симптоми та тяжкість можуть бути зменшені шляхом моніторингу та раннього виявлення
4. Нерегулярний або нестабільний серцевий ритм (серцева аритмія)	Повідомлялося про серцеву аритмію менш ніж у одного пацієнта на 100 у дослідженнях або післямаркетинговому спостереженні.	Симптоми та тяжкість можуть бути зменшені шляхом моніторингу та раннього виявлення
5. Порушення зору	Про порушення зору повідомлялося рідко (у менш ніж 1 пацієнта на 1000) під час досліджень або післямаркетингового спостереження.	Симптоми та тяжкість можуть бути зменшені шляхом моніторингу та раннього виявлення
6. Розвиток резистентності до озельтамівіру у вірусу в результаті лікування	Озельтамівір-резистентні віруси були виявлені у пацієнтів, які отримували озельтамівір та в лабораторних штаммах. Мутації, що роблять віруси грипу стійкими до лікарських засобів, мають тенденцію змінюватись між підтипами, а загальна резистентність, мабуть, варіюється в залежності від сезону і географічно. У 2008 році понад 99% циркулюючих ізолятів грипу H1N1 в Європі були резистентними. Проте, грип H1N1 2009 року («свинячий грип») був майже однаково чутливий до осельтамівір, і лише окремі повідомлення про стійкість.	Розвитку резистентності можна запобігти, використовуючи озельтамівір згідно з інструкціями, наведеними в інформації про лікарський засіб. У районах з високим рівнем природно стійких вірусів слід дотримуватися рекомендацій місцевих органів охорони здоров'я.
7. Вплив на нервову систему або психічну функцію (психоневрологічні явища)	У хворих на грип при застосуванні озельтамівір в постмаркетинговому періоді були зафіксовані випадки судом і делірію (включаючи зміну рівня свідомості, сплутаність свідомості, неадекватну поведінку, марення, галюцинації, ажитацію, тривогу, нічні жахи), які у поодиноких випадках призводили до випадкового самопошкодження або летального наслідку. Вказані явища були зафіксовані в основному у дітей та підлітків і часто	Симптоми та тяжкість можуть бути зменшені шляхом моніторингу та раннього виявлення. Пацієнтам слід ретельно стежити за змінами поведінки, а переваги та ризики продовження лікування слід ретельно оцінювати для кожного пацієнта.

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
	<p>мали раптовий початок та швидке завершення. Невідомо, чи пов'язані психоневрологічні порушення із застосуванням озельтамівіру, оскільки психоневрологічні розлади також були зареєстровані у хворих на грип, які не застосовували озельтамівір.</p> <p>Інші повідомлення про вплив на нервову систему і психічну функцію у пацієнтів, що приймають озельтамівір, включають головний біль (більш ніж у 1 з 10 дорослих і до 1 з 10 дітей) і безсоння (у 1 з 10 пацієнтів). Судоми виникли у 1 пацієнта з 100).</p>	

### **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Вплив під час вагітності	Хоча не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень щодо застосування озельтамівіру у вагітних жінок, є обмежена кількість даних, отриманих зі звітів постмаркетингових і ретроспективних обсерваційних досліджень. Зазначені дані та результати досліджень на тваринах не вказують на прямий чи опосередкований шкідливий вплив на розвиток дитини до або після народження. Вагітна жінка може застосовувати озельтамівір після розгляду наявної інформації про безпеку, ризику від конкретного циркулюючого вірусу грипу та основного стану вагітної жінки.
Вплив на немовлят при грудному вигодовуванні	Існує дуже обмежена інформація щодо дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні та отримували озельтамівір, та щодо екскреції озельтамівіру у грудне молоко. Обмежені дані демонструють, що озельтамівір та його активний метаболіт були виявлені у грудному молоці, однак їх рівні були низькими, що може призвести до отримання субтерапевтичної дози немовлятами. Враховуючи ці дані, а також патогенність циркулюючого штаму вірусу грипу та стан жінки, яка годує груддю, може бути розглянуто питання про призначення озельтамівіру за умови очевидної потенційної користі для жінки, яка годує груддю.
Потенційні взаємодії лікарських препаратів (пробенецид, хлорпропамід, метотрексат, фенілбутазон, клопідогрель)	Осельтамівір виводиться з організму нирками. Одночасне застосування озельтамівіру з пробенецидом уповільнює виведення з організму активного продукту розпаду озельтамівіру, що призводить до збільшення експозиції активного метаболіту озельтамівіру приблизно вдвічі. Однак, не вважається, що це має клінічні наслідки, і не потрібно коригувати дозу при призначенні озельтамівіру з пробенецидом пацієнтам із нормальною функцією нирок. Хоча інші ліки, виведені з організму таким же чином, як озельтамівір, потенціюють його дію, що призводить до зміни рівня в організмі будь-яких ліків, це навряд чи буде значним.

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
	<p>Проте, слід дотримуватися обережності при призначенні озельтамівіру людям, які також приймають ліки такого типу, які мають лише невелику різницю між ефективним рівнем і рівнем, який збільшує ризик побічних ефектів (наприклад, хлорпропамід, метотрексат, фенілбутазон).</p> <p>Немає інформації про застосування озельтамівіру з клопідогрелом (ліки, яке використовується для допомоги пацієнтам з проблемою, спричиненими кров'ю та затвердінням артерій). Однак експериментальні дослідження дозволяють припустити, що клопідогрель може зменшити дію озельтамівіру.</p>

### **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Застосування у дітей із зниженою функцією печінки та нирок (порушення функції печінки та нирок)	В даний час відсутня інформація про застосування озельтамівіру у дітей з порушеннями функції печінки і нирок.
Застосування у пацієнтів, які знаходяться на діалізі	Є обмежена інформація про використання озельтамівіру у пацієнтів, які знаходяться на діалізі, що може привести до втрати деяких ліків з організму. В інформації про лікарський засіб запропоновані схеми коригування дози для пацієнтів, які отримують лікування діалізом.
Лікування грипу у пацієнтів, імунна система яких не працює належним чином (пацієнти з ослабленим імунітетом)	Ефективність озельтамівіру для лікування або профілактики грипу у пацієнтів з ослабленим імунітетом не встановлені.
Використання під час пандемії грипу	Відсутня інформація про використання озельтамівіру під час пандемії грипу. Особливі сфери інтересів можуть включати використання у вагітних, жінок, що годують грудьми і дітей молодшого віку під час пандемічних ситуацій, а також інформацію про недостатню ефективність або розвиток резистентності, медичні помилки, вплив на нервову систему або психічну функцію, побічні ефекти, що призводять до смерті і будь-які приклади виготовлення підірваних ліків або дефектної продукції.

#### **VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Усі лікарські засоби мають коротку характеристику лікарського засобу (SmPC), який надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як застосовувати ліки, а також описує ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Інформація для пацієнтів доступна простою мовою в листці-вкладці в упаковці. Заходи, перелічені в цих документах, відомі як рутинні заходи мінімізації ризиків. SmPC та листок-вкладка в упаковці

є частиною інформації про лікарський засіб. Цей препарат не має додаткових заходів мінімізації ризику.

**VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Не застосовано

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Не застосовується