



GRYPA – OD ROZPOZNANIA DO LECZENIA.

PRAKTYCZNY PRZEWODNIK DLA LEKARZY PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

Opracowanie: dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas



1. DEFINICJA GRYPY

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną dróg oddechowych, występującą w każdej grupie wiekowej. Przebieg choroby może mieć różne nasilenie i obraz kliniczny, od bezobjawowego po ciężki, z objawami niewydolności oddechowej. Grypa, zwłaszcza w grupach ryzyka (p. niżej) może mieć ciężki przebieg, prowadzić do wystąpienia powikłań, a nawet zgonu. Należy pamiętać, że powikłania grypy mogą wystąpić u każdego pacjenta, niezależnie od jego wcześniejszej historii zdrowia i choroby oraz czynników ryzyka (1,2).

2. CHARAKTERYSTYKA WIRUSA

Wirus grypy jest RNA-wirusem z rodziny Orthomyxoviridae. Występują trzy typy wirusa grypy: A, B i C, ale tylko A i B mają istotne znaczenie kliniczne dla człowieka.

Wirusy grypy typu A i B są zbudowane z następujących elementów: genomu (RNA), białkowego kapsydu, zawierającego na powierzchni neuraminidazę (NA) i hemaglutyninę (HA) – białka antygenowe, oraz otoczki lipoproteinowej.

Wirus typu A ma wiele podtypów. Podstawą ich rozróżniania są właściwości antygenowe HA i NA. Hemaglutynina występuje w 18 podtypach (od H1 do H18), neuraminidaza w 11 podtypach (od N1 do N11). Rodzaje HA i NA stanowią podstawę przyjętej przez WHO zasady oznaczania typów i podtypów wirusów grypy. U ludzi powszechnie występują trzy podtypy HA: H1, H2, H3 oraz dwa podtypy NA: N1 i N2. Wirus B zawiera w swojej strukturze tylko jeden rodzaj HA i NA i może pochodzić z dwóch linii komórkowych: Yamagata lub Victoria.

Wirus grypy typu A cechuje się dużą zmiennością antygenową, wirus typu B jest bardziej stabilny genetycznie. Zmiany antygenowe mogą być spowodowane tzw. przesunięciem antygenowym (antigenic drift) – czyli spontanicznymi punktowymi mutacjami, które odpowiadają za nieustanną zmienność wirusów grypy, lub skokiem antygenowym (antigenic shift, reassortacja), który występuje tylko w przypadku grypy typu A. Skok antygenowy odpowiada za wystąpienie pandemii. Zjawisko to obserwujemy raz na 10 – 40 lat. Polega ono na wymianie całego segmentu RNA wirusa lub nawet kilku segmentów, warunkiem jest zakażenie jednej komórki przez dwa różne podtypy wirusa jednocześnie (1,2).

3. EPIDEMIOLOGIA GRYPY W POLSCE I NA ŚWIECIE

Grypa występuje sezonowo. Na półkuli północnej epidemie grypy występują w okresie od listopada do marca, a na półkuli południowej – od maja do września, w okolicy okołorównikowej zachorowania mogą występować całorocznie. Z uwagi na coraz bardziej rozpowszechnione dalekie podróże, możemy spotkać pojedyncze zachorowania również w miesiącach letnich.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, iż co roku na grypę choruje ok. 5-10% dorosłych oraz 20-30% dzieci, w tym 3-5 mln osób choruje ciężko, a umiera nawet do 0,5 mln osób. W sezonie 2017/2018 w Polsce zarejestrowano 4.756.371 zachorowań i podejrzeń o zachorowania na grypę, 16.972 hospitalizacje z powodu podejrzenia grypy oraz 45 zgonów z powodu potwierdzonej infekcji grypowej (stan na 30.04.2018) (3).

4. PRZEBIEG ZAKAŻENIA

JAK DOCHODZI DO ZAKAŻENIA WIRUSEM GRYPY?

Drogi zakażenia wirusem grypy to:

- **droga kropelkowa** – poprzez wdychanie wydzieliny dróg oddechowych osób zakażonych, wydalających ją podczas kaszlu lub kichania
- **przez kontakt bezpośredni** lub z przedmiotami (klamki, poręcze, etc.), zanieczyszczonymi skażoną wydzieliną z dróg oddechowych.

Okres wylęgania zakażenia jest zwykle krótki, wynosi od 1 do 7 dni (najczęściej 2 dni). Zakaźność u dorosłych trwa ok. 6 dni – wydalenie wirusa rozpoczyna się zwykle 1 dzień przed wystąpieniem objawów klinicznych i trwa około 5 dni, u dzieci może trwać do 10 dni (małe dzieci mogą wydalać wirusy nawet 6 dni przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych choroby). U chorych z zaburzeniami odporności wydalenie wirusa może trwać kilka tygodni lub miesięcy (4).

OBJAWY I RÓŻNICOWANIE

Objawy w przebiegu infekcji grypowej możemy określić jako ogólne (gorączka, dreszcze, bóle mięśniowo-stawowe, ból głowy, ogólne złe samopoczucie) oraz miejscowe – związane z układem oddechowym (uczucie drapania w gardle, suchy kaszel, nieżyt nosa).

Obraz kliniczny może się różnić w zależności od wieku – u dzieci, zwłaszcza u noworodków i niemowląt, może wystąpić apatia, senność (nawet u 50% dzieci < 4 r.ż.), niechęć do jedzenia, zaburzenia oddychania, bóle brzucha, nudności, biegunka i wymioty, natomiast wśród osób starszych (> 65 lat) przebieg może być skąpoobjawowy,

częste jest także występowanie objawów ogólnych (złe samopoczucie, ogólne zmęczenie, zaburzenia świadomości) przy braku gorączki oraz objawów miejscowych ze strony układu oddechowego. Do 50% zakażeń może przebiegać bezobjawowo (4,5).

W praktyce dużym wyzwaniem jest różnicowanie grypy i choroby przeziębieniowej, ponieważ objawy często są podobne, a różnią się nasileniem lub np. szybkością pojawienia się i narastania. W tab. 1 przedstawiono zasadnicze cechy pozwalające podjąć próbę odróżnienia grypy od przeziębienia.

Tabela 1. Różnicowanie grypy i przeziębienia (wg 5, w modyf. własnej)

Objawy	Grypa	Przeziębienie
Pojawienie się objawów	Nagłe	Stopniowo narastające
Gorączka	Wysoka (ponad 38–39°C) (uwaga – pacjenci w wieku podeszłym mogą nie gorączkować)	Często tylko stan podgorączkowy
Dreszcze	Bardzo często	Rzadko
Bóle mięśniowo-stawowe	Zwykle obecne, nasilone	Raczej nieobecne
Bóle głowy	Bardzo często	Rzadko
Uczucie osłabienia i zmęczenia, złe samopoczucie	Nasilone	Umiarkowane
Kichanie	Może wystąpić	Bardzo często
Zatkany nos	Może wystąpić	Bardzo często
Ból gardła	Może wystąpić	Bardzo często
Kaszel i dyskomfort w klatce piersiowej	Bardzo często, kaszel suchy o znacznym natężeniu	Często kaszel o łagodnym natężeniu

PRZEBIEG ZAKAŻENIA

W przypadku niepowikłanego przebiegu zakażenia, objawy grypy utrzymują się na ogół ok. 3–5 dni. Kaszel i złe samopoczucie (osłabienie, uczucie zmęczenia) mogą utrzymywać się ok. 2 tygodnie lub dłużej. Objawy sugerujące ciężki przebieg zakażenia to:

- bardzo wysoka gorączka (powyżej 40 st.), gorączka utrzymująca się dłużej niż 3 dni
- spłycenie oddechu
- duszność
- krew w płwocinie
- znaczne osłabienie
- osłabienie mięśni, kłopot z poruszaniem kończynami, chodzeniem
- zawroty głowy
- odwodnienie (objawiające się m.in. skąpomoczem)
- zaburzenia świadomości

W przypadku pojawienia się wyżej opisanych objawów alarmowych, należy pacjenta skierować do szpitala w trybie pilnym (1,4,5,6).

POWIKŁANIA GRYPY

Ryzyko powikłań jest tym, co powoduje, że grypy obawiamy się znacznie bardziej niż choroby przeziębieniowej. Na wystąpienie powikłań najbardziej narażeni są pacjenci z grup ryzyka, do których należą (4,5):

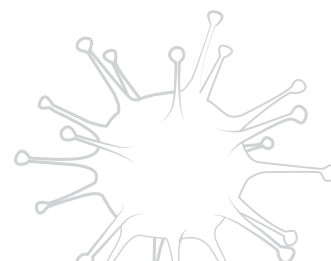
- dzieci poniżej 5 r.ż. (szczególnie poniżej 2 r.ż.)
- osoby starsze – powyżej 65 r.ż.
- chorzy przewlekłe na: choroby układu oddechowego (astma, POCHP), układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, cukrzycę, choroby hematologiczne, neurologiczne, metaboliczne, inne
- kobiet w ciąży i w okresie połogu (zwłaszcza w okresie 2 tygodni po porodzie)
- pacjenci z immunosupresją, w tym również zakażeni HIV
- dzieci przewlekłe przyjmujące kwas acetylosalicylowy
- chorzy otyli (z BMI powyżej 40)
- pensjonariusze domów opieki długoterminowej

Do możliwych powikłań grypy należą:

- zapalenie płuc (pierwotnie wirusowe – często o bardzo ciężkim przebiegu, wtórnie bakteryjne, mieszane)
- zapalenia górnych dróg oddechowych (zatok, gardła, krtani i tchawicy, oskrzeli),
- zapalenie mięśnia sercowego,
- zapalenie mięśni,
- zapalenie nerek,
- powikłania neurologiczne (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie nerwów obwodowych,



- zespół Guillain-Barré),
- zaostrzenie chorób przewlekłych (astma, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca)
- zgon (w wyniku powikłań pogrypowych lub zaostrzenia choroby podstawowej).



GRYPA W WYBRANYCH GRUPACH RYZYKA

Dzieci

Według WHO, na grypę choruje ok. 20% dzieci na świecie rocznie. W Polsce, według meldunków epidemiologicznych PZH z ostatnich lat, zakażenie grypą zostało potwierdzone u około 25% dzieci w wieku < 4 lat z objawami grypopodobnymi. Według niektórych analiz nawet do 20% dzieci z potwierdzoną laboratoryjnie grypą jest hospitalizowanych. W tej grupie chorych występuje zwiększone ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego, zwłaszcza: podgośniowego zapalenia krtani, zapalenia płuc, ostrego zapalenia ucha środkowego (ok. 50% chorych < 2 r.ż.) oraz zapalenie gardła (szczególnie < 3 r.ż.) (3,7).

Osoby starsze

Wśród pacjentów 65+ odsetek hospitalizacji z powodu grypy i jej powikłań jest kilkakrotnie wyższy niż w grupach młodszych pacjentów. 90% zgonów z powodu grypy dotyczy pacjentów w wieku podeszłym. W Polsce, według meldunków epidemiologicznych PZH z ostatnich lat, zakażenie grypy zostało potwierdzone u około 30-35% osób w wieku >65 r.ż. z objawami grypopodobnymi (3,8).

Kobiety w ciąży

Zapadalność na grypę wśród kobiet ciężarnych nie odbiega od populacji ogólnej, jednakże istotnie, nawet 6-krotnie większa jest częstość hospitalizacji, i 10-krotnie większe ryzyko trafenia na oddział intensywnej terapii, zwiększone jest również ryzyko rozwoju powikłań oraz zgonu, zarówno dla matki, jak i płodu (powikłania ze strony układu oddechowo-krążeniowego u matki, poronienie, poród przedwczesny) (9,10).

Chorzy przewlekłe

Choroby układu oddechowego. Szacuje się, że zakażenie wirusem grypy odpowiada za ok. 25% zaostrzeń przewlekłych chorób płuc, które często wymagają hospitalizacji i charakteryzują się wysoką śmiertelnością (do 30%). Pierwotne zakażenie wirusowe układu oddechowego jest czynnikiem ryzyka zaostrzenia POChP oraz astmy. W przebiegu zakażenia wirusem grypy ulega martwicy i złuszczeniu nabłonek oddechowy, odsłaniając głębsze warstwy błony podstawnej, a tym samym torując drogę do nadkażeń bakteryjnych (11).

Choroby układu krążenia. Liczne obserwacje potwierdzają zwiększoną liczbę hospitalizacji z powodu incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar niedokrwienny mózgu) w okresie zwiększonej zachorowalności na grypę. Według badania opublikowanego ostatnio w NEJM (12) - ryzyko ostrego zawału mięśnia sercowego u osób po potwierdzonej laboratoryjnie infekcji grypowej, jest 6-krotnie wyższe, w porównaniu do osób bez przebytej grypy (13,14).

5. PODEJRZENIE I ROZPOZNAWANIE GRYPY

W warunkach opieki ambulatoryjnej, w sezonie epidemicznym, diagnoza (podejrzenie) grypy powinna być stawiana na podstawie objawów klinicznych. Podejście takie znajduje poparcie w wytycznych WHO (World Health Organisation), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) oraz ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), a także w polskich wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych „profilaktyka i leczenie grypy” (2016).

W sezonie epidemicznym postawienie rozpoznania klinicznego ułatwiają m.in. komunikaty epidemiologiczne o zwiększonej zachorowalności na grypę, wyniki prowadzonych przez lekarza obserwacji (zwiększona zgłaszalność pacjentów z objawami grypopodobnymi), a także wywiad z pacjentem, wskazujący na kontakt z chorym na grypę (4).

Dostępna jest również diagnostyka laboratoryjna grypy. Coraz powszechniej dostępne stają się szybkie testy diagnostyczne – RIDTs (rapid influenza diagnostic tests) wykrywające antygeny wirusa A lub B, lecz bez możliwości określenia szczepu. Ich zaletą jest krótki czas oczekiwania na wynik – maksymalnie 30 minut. Duża metaanaliza z 2012 roku, w której przeanalizowano 159 badań oceniających 26 RIDTs wykazała, że cechują się one wysoką, 98% swoistością, jednak stosunkowo niska czułość oceniana na 62% powoduje, że **wynik ujemny nie pozwala na wykluczenie grypy** (15).

Należy również dodać, że szybkie testy (RIDTs) nie są finansowane przez NFZ w ramach powszechnego ubezpieczenia, co istotnie zmniejsza ich dostępność w POZ, ale wykorzystywane są coraz częściej w komercyjnej diagnostyce grypy.

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wytyczne krajowe i międzynarodowe przy ustalaniu diagnozy i włączaniu leczenia nie zalecają kierowania się wynikiem szybkiego testu (duży odsetek wyników fałszywie ujemnych) (4,5).

Ostatecznym potwierdzeniem zakażenia wirusem grypy jest dodatni wynik badania wirusologicznego. Diagnostyka wirusologiczna polega na potwierdzeniu obecności antygeny wirusa grypy w materiale pobranym od chorego, najpóźniej do 7-go dnia od pojawienia się objawów: wymazie z nosa, nosogardzieli, popłuczynach z gardła lub oskrzeli, aspiracie odessanym z nosowej części gardła, wysięku z ucha środkowego, płynie mózgowo-rdzeniowym, materiale biopsyjnym. Najdokładniejszą i najszybszą obecnie metodą wykrywania materiału genetycznego wirusa jest **RT-PCR** (polimerazowa reakcja łańcuchowa z odwrotną transkryptazą) (2). Jest to metoda praktycznie niedostępna z poziomu podstawowej opieki zdrowotnej ze względu na koszt oraz czas oczekiwania

na wynik. Badanie takie można wykonać odpłatnie w wybranych laboratoriach, wykonuje je również większość stacji sanitarno-epidemiologicznych.

Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej stawia rozpoznanie kliniczne grypy, bazując na badaniu podmiotowym i przedmiotowym pacjenta i na tej podstawie ustala dalsze postępowanie i wskazania do leczenia objawowego i/lub przyczynowego. Nie jest wymagane potwierdzenie rozpoznania przy użyciu diagnostyki laboratoryjnej czy RIDT.

W sezonie epidemicznym, przepisy prawa obligują podmioty wykonujące działalność leczniczą, udzielające ambulatoryjnych świadczeń zdrowotnych do sporządzania meldunków (tygodniowych, a w okresie znacznego wzrostu zachorowań – dziennych), na formularzach MZ-55. W meldunkach – zgodnie z definicją przyjętą na potrzeby nadzoru nad chorobami zakaźnymi w krajach Unii Europejskiej (Dz.U. L 159 z 18.6.2008, s. 46) – wykazuje się gripę (rozpoznaną klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz wszystkie rozpoznane klinicznie zachorowania grypopodobne i ostre zakażenia dróg oddechowych spełniające kryteria wymienione w formularzu (omówione powyżej). Formularze są dostępne na stronach lokalnych stacji sanitarno-epidemiologicznych.

6. LECZENIE GRYPY

LEKI STOSOWANE W LECZENIU GRYPY

Leczenie zależy od nasilenia objawów oraz indywidualnej sytuacji zdrowotnej pacjenta. Istnieje możliwość zastosowania leczenia objawowego oraz przyczynowego.

Leczenie objawowe polega na m.in. pozostaniu w domu i wypoczynku (minimalizacja ryzyka powikłań oraz względy epidemiologiczne), stosowaniu leków działających objawowo: przeciwwgorączkowych, przeciwbólowych, zmniejszających obrzęk błony śluzowej nosa, ewentualnie przeciwkaszlowych, obfitym doustnym nawadnianiu, które zapobiega odwodnieniu w przebiegu gorączki (1,4).

Leczenie przyczynowe polega na zastosowaniu leków przeciwwirusowych zwalczających wirusa grypy. Dostępne na światowym rynku leki, posiadające rejestrację do leczenia grypy to (5):

- Inhibitory neuraminidazy: oseltamivir (forma doustna), zanamivir (forma wziewna), peramivir (forma dożylna)
- Inhibitory receptorów M2: amantadyna, rimantadyna

Inhibitory neuraminidazy są jedynymi lekami rekomendowanymi przez WHO i CDC do zwalczania wirusa grypy, przy czym w Polsce dostępny jest obecnie jedynie oseltamiwir. Zanamivir jest zarejestrowany, ale niedostępny, natomiast peramivir nie był nigdy zarejestrowany w naszym kraju. Najnowszym lekiem z tej grupy jest laninamivir, obecnie zarejestrowany wyłącznie w Japonii.

Amantadyna oraz rimantadyna są zarejestrowane jedynie do leczenia zakażenia wirusem grypy typu A. Aktualnie, ze względu na wysoki poziom oporności, szczególnie wirusa typu A/H3N2 i A/H1N1 (ponad 99%) ich stosowanie nie jest zalecane (5).

Inne leki przeciwwirusowe, czy o tzw. charakterze immunostymulującym nie mają rejestracji do leczenia zakażeń wirusem grypy, ani udowodnionej skuteczności w tym zakresie, a zatem nie powinny być zalecane pacjentom.

PODEJMOWANIE DECYZJI TERAPEUTYCZNEJ

Z praktycznego punktu widzenia, u każdego pacjenta, u którego w sezonie epidemicznym stwierdzamy objawy infekcji dróg oddechowych, należy wziąć pod uwagę, iż może ona być wywołana wirusem grypy. Jak wspomniano powyżej, w postawieniu diagnozy bazujemy głównie na objawach klinicznych. W tej sytuacji wybór leczenia zależy od indywidualnej oceny pacjenta – jego stanu zdrowia, czynników ryzyka ciężkiego przebiegu grypy, nasilenia objawów, a także czasu, jaki upłynął od pojawienia się objawów.

U pacjentów bez czynników ryzyka, z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem objawów, wystarczające może być leczenie objawowe. Oseltamiwir można rozważyć w tej grupie chorych w przypadku znacznego nasilenia objawów, a także w sytuacji, gdy jest duże prawdopodobieństwo grypy, a pacjent zgłosił się do lekarza dość szybko od momentu wystąpienia objawów. Wg wyników metaanaliz, oseltamiwir w tej grupie pacjentów może skrócić czas trwania choroby o około jedną dobę. Optymalny czas na włączenie terapii to 48 godzin od pojawienia się objawów (5,16-25). **W przypadku osób z grup ryzyka** (p. wyżej), u których rozpoznajemy chorobę grypopodobną, należy zastosować oseltamiwir, również mając na uwadze fakt, iż leczenie jest najskuteczniejsze, gdy zostanie włączone jak najszybciej po pojawieniu się objawów – optymalnie w ciągu 48 godzin, ale jednocześnie należy pamiętać, iż warto lek włączyć również później, ponieważ nawet włączony powyżej 72 godzin od pojawienia się objawów, może wpłynąć korzystnie na zmniejszenie ryzyka rozwoju ciężkich powikłań i hospitalizacji (26). *Dotyczy to także kobiet w ciąży.* Cięża nie powinna być uważana za przeciwwskazanie do stosowania oseltamiwiru. Lek ten ma kategorię „C”, dostępne dane dotyczące ryzyka i korzyści wskazują jednak, że kobiety w ciąży z podejrzeniem lub potwierdzoną gripą powinny otrzymać jak najszybciej terapię przeciwwirusową (5).

W 2017 roku w British Medical Journal ukazało się badanie, dotyczące bezpieczeństwa stosowania inhibitorów neuraminidazy w ciąży które było wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym oraz metaanalizą danych z rejestrów europejskich. W badaniu analizowano blisko 6 tys. kobiet, które zażywały w ciąży oseltamivir i blisko 700 tys., które go nie zażywały. Nie wykazano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, ani niepożądanych objawów u noworodków (w analizie uwzględniono wiele czynników, m.in. masę urodzeniową, punkty w skali Apgar, śmiertelność noworodków, etc.), co potwierdziło bezpieczeństwo stosowania leku w tej grupie pacjentów (27).

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia **grypy o ciężkim lub postępującym przebiegu**, albo wystąpienia powikłań grypy, należy jak najszybciej rozpocząć leczenie oseltamiwirem. W sytuacji pojawienia się objawów alarmowych (przypadki ciężkie) należy niezwłocznie skierować pacjenta do leczenia szpitalnego. Według wielu danych dostępnych z piśmiennictwa, oseltamiwir włączony nawet dość późno, na etapie leczenia szpitalnego, zmniejszał ryzyko zgonu (28,29,30).

CO MÓWIĄ ZALECENIA I WYTYCZNE?

W Polsce dostępne są **Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce „Profilaktyka i leczenie grypy”**. Jest to dokument z roku 2016 i jest możliwy do pobrania ze strony internetowej KLRwP. Według tego dokumentu, jednym z elementów strategii walki z grypą (obok szczepień), jest stosowanie leków przeciwwirusowych, aktywnych wobec wirusa grypy A i B. Leki te są dedykowane w szczególności w przebiegu grypy u osób:

- z osłabioną odpornością
- obciążonych chorobami przewlekłymi
- starszych

Wytyczne te wskazują dwie grupy leków w leczeniu grypy:

- inhibitory neuraminidazy (oseltamiwir)
- inhibitory M2 (amantadyna)

Ze względu na wysoki poziom oporności wirusa na amantadynę jej stosowanie nie jest zalecane. Oseltamiwir natomiast wykazuje działanie wobec wirusów grypy A i B i zalecany jest do stosowania w leczeniu grypy.

Oseltamiwir został również wskazany jako lek z wyboru przy podejrzeniu grypy, a także jako chemoprofilaktyka grypy w dokumencie **Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków „Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach dróg oddechowych”**. Jest to dokument z roku 2016, możliwy do pobrania ze strony www.antybiotyki.edu.pl (31). Według tego dokumentu leczenie zakażenia wirusem grypy oseltamiwirem należy zastosować u:

- chorych dorosłych z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu grypy
- chorych dorosłych z ciężkim przebiegiem grypy

Leczenie należy rozpocząć do 48 godz. od wystąpienia pierwszych objawów; w okresie późniejszym (do 96 godz.) lek można stosować u osób z ciężkim przebiegiem grypy.

Profilaktyczne podawanie oseltamiwiru jest zalecane u osób dorosłych nieszczepionych przeciwko grypie:

- szczególnie podatnych na ciężki przebieg grypy i przebywających w kontakcie domowym z osobą chorą na grypę
- szczególnie podatnych na zakażenie i przebywających w zamkniętych skupiskach, w których doszło do epidemicznych zachorowań (np. szpital, domy opieki)
- szczególnie podatnych na ciężki przebieg grypy, w okresie zwiększonej liczby zachorowań
- w okresie zwiększonej liczby zachorowań na grypę

Wśród zaleceń międzynarodowych, warto zwrócić uwagę na rekomendacje postępowania w grypie **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** (www.cdc.gov), które są na bieżąco aktualizowane i zawierają wszystkie niezbędne dla praktyki informacje na temat profilaktyki (rekomendacje ACIP – *Advisory Committee on Immunisation Practise*), diagnostyki i leczenia grypy, wraz z linkami do najnowszego piśmiennictwa. W niniejszym opracowaniu rekomendacje te były w wielu miejscach wykorzystywane.

Warto również zapoznać się z informacjami dostępnymi na stronie **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** (www.ecdc.europa.eu)

W wielu krajach, lokalne towarzystwa naukowe wydają regularnie uaktualniane wytyczne i rekomendacje postępowania w grypie.

JAK DZIAŁA OSELTAMIWIR?

Lek jest inhibitorem neuraminidazy, która jest jedną z dwóch glikoprotein wirusa grypy. Neuraminidaza umożliwia opuszczenie komórki gospodarza przez dojrzałe wiriony i tym samym zakażenie kolejnych komórek. Lek, blokując ten enzym, hamuje rozprzestrzenianie się wirusa, przez co skraca czas występowania objawów grypy oraz zmniejsza ryzyko ciężkiego przebiegu i rozwoju powikłań grypy (1).

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Oseltamiwir jest zarejestrowany do leczenia grypy u pacjentów, u których występują objawy grypopodobne. Lek posiada również rejestrację do stosowania w chemoprofilaktyce, po kontakcie z pacjentem chorym na grypę.

Oseltamiwir w leczeniu grypy powinien być zastosowany przede wszystkim:

- u pacjentów z grup ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy, niezależnie od nasilenia objawów
- u pacjentów spoza grup ryzyka – z ciężkim przebiegiem grypy, pogorszeniem stanu
- u pacjentów hospitalizowanych z powodu podejrzenia grypy.

Można rozważyć zastosowanie oseltamiwiru u pacjentów leczonych ambulatoryjnie, wcześniej zdrowych (bez czynników ryzyka), z objawami klinicznymi i podejrzeniem/potwierdzeniem rozpoznania grypy, jeśli od pojawienia się choroby upłynęło mniej niż 48 godzin (mogą odnieść korzyść z leczenia w postaci skrócenia czasu trwania objawów) (5).

Wskazania do zastosowania **chemoprofilaktyki oseltamiwirem** mają pacjenci wysokiego ryzyka po kontakcie z chorym na grypę. Dotyczy to przede wszystkim:

- osób z grup ryzyka w okresie do 2 tyg. po szczepieniu, gdy miały kontakt z chorym na grypę
- osób z grup ryzyka, gdy nie mogły zostać zaszczepione przeciw grypie z powodu przeciwwskazań, po kontakcie z chorym na grypę
- osób z ciężkimi niedoborami odporności lub podczas leczenia immunosupresyjnego, którzy mogli nie odpowiedzieć na szczepienie, po kontakcie z chorym na grypę.

Jednocześnie należy podkreślić, iż CDC nie rekomenduje rutynowego podawania oseltamiwiru w profilaktyce poekspozycyjnej – każdy przypadek powinien być oceniony indywidualnie (5).

O CZYM NALEŻY PAMIĘTAĆ?

- **Leczenie oseltamiwirem jest najskuteczniejsze, gdy zostanie on podany jak najszybciej (do 48 godzin od pojawienia się objawów)**
- **Decyzji o włączeniu terapii nie powinno się uzależniać od oczekiwania na wynik z laboratorium potwierdzający rozpoznanie grypy** (w przypadku testów RIDT – mała czułość i duże ryzyko wyniku fałszywie ujemnego, w przypadku PCR – długi czas oczekiwania na wynik, co opóźnia włączenie terapii, w której czas gra kluczową rolę)
- **Wywiad potwierdzający szczepienie pacjenta przeciw grypie w danym sezonie nie ma znaczenia dla podjęcia decyzji o włączeniu leczenia oseltamiwirem, jeśli pacjent ma objawy grypy.**

DAWKOWANIE

Dawkowanie oseltamiwiru zależy od wieku pacjenta oraz od wskazania (leczenie czy chemoprofilaktyka). W leczeniu lek stosuje się 2 razy na dobę przez 5 dni. U noworodków i niemowląt przed ukończeniem 12 m.ż. dawki przelicza się na kg masy ciała.

W chemoprofilaktyce lek stosuje się 1 raz dziennie przez 10 dni. Nie zaleca się włączania profilaktyki poekspozycyjnej, jeśli od pierwszego kontaktu z chorym upłynęło więcej niż 48 godzin i pacjent nie rozwinął objawów grypy. W sytuacjach wyjątkowych (pandemia, duża epidemia) można rozważyć chemoprofilaktykę przez 6 tygodni wśród osób szczególnie narażonych na zakażenie. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Dawkowanie oseltamiwiru

	Leczenie	Chemoprofilaktyka poekspozycyjna	Chemoprofilaktyka podczas pandemii / epidemii w środowisku
Czas trwania terapii / chemoprofilaktyki	5 dni	10 dni	6 tygodni
Dawki:			
dorośli i dzieci >40 kg	75 mg 2 x dz.	75 mg 1 x dz.	75 mg 1 x dz.
dzieci > 23-40 kg	60 mg 2 x dz.	60 mg 1 x dz.	b.d.
dzieci > 15-23 kg	45 mg 2 x dz.	45 mg 1 x dz.	b.d.
dzieci > 10-15 kg	30 mg 2 x dz.	30 mg 1 x dz.	b.d.
dzieci 0-12 m-cy ż.	3 mg/kg 2 x dz.	Rejestracja pow. 1 r.ż. (z wyj. pandemii)	b.d.

Bezpieczeństwo terapii, działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych oseltamiwiru należą nudności i wymioty (do 10% pacjentów stosujących lek), występujące nieco częściej u dzieci (14%), a także bóle głowy (1). Ryzyko wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego można zmniejszyć przyjmując lek z jedzeniem (5).

Nie ma dowodów na to, że oseltamiwir wpływa na czynność oddechową lub powoduje zaostrzenia astmy, natomiast reakcje skórne mogą być związane z oseltamiwirem. Opisywano zapalenie skóry, wysypkę, pokrzywkę i wyprysk. ChPL oseltamiwiru odnotowuje również rzadkie ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka i obrzęk naczynioruchowy, ale ich częstość nie jest znana (są bardzo rzadkie).

W przebiegu terapii oseltamiwirem u nastolatków w Japonii zaobserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń neuropsychicznych (samookaleczenia, delirium), po roku 1999 kiedy zaczęto tam stosować lek na masową skalę (76% światowej konsumpcji). W przeprowadzonych badaniach w kolejnych latach nie udowodniono związku między takimi objawami, a stosowaniem leku, jednak w 2007 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use) zalecił aktualizację informacji o produkcie dla oseltamiwiru w celu poinformowania pracowników służby zdrowia i pacjentów o ryzyku wystąpienia niepożądanych objawów neuropsychiatrycznych (32).

Należy pamiętać o redukcji dawki leku u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest niższy niż 60 ml/min.

Nie są znane informacje, aby oseltamiwir wchodził w istotne interakcje kliniczne. Jego właściwości farmakokinetyczne, zwłaszcza niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od cytochromu P450 skutkują niskim ryzykiem interakcji.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych oseltamiwiru ani jego głównych metabolitów podczas jednoczesnego podawania m.in. z paracetamolem czy kwasem acetylosalicylowym, lekami często stosowanymi podczas infekcji dróg oddechowych.

Nie istnieją również dane wskazujące na interakcje z powszechnie stosowanymi antybiotykami.

Ponieważ lek jest zalecany w leczeniu grypy u pacjentów chorych przewlekłe, m.in. na choroby układu oddechowego, schorzenia kardiologiczne czy cukrzycę, należy podkreślić, że może być bezpiecznie łączony z lekami stosowanymi w tych schorzeniach. W przypadku wątpliwości należy sprawdzić ChPL.

7. SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO OSELTAMIWIRU – PRZEGLĄD BADAŃ NAUKOWYCH

Badań dotyczących inhibitorów neuraminidazy w zakresie oceny ich skuteczności i bezpieczeństwa w różnych grupach pacjentów jest bardzo dużo i omówienie wszystkich przekracza ramy tego opracowania. Omówione zostaną zatem najważniejsze, najbardziej aktualne i najczęściej omawiane badania, będące również źródłem danych przy tworzeniu wytycznych międzynarodowych.

W ostatnich latach ukazały się trzy duże przeglądy systematyczne i metaanalizy, dotyczące oseltamiwiru i zanamiviru:

1. Raport Cochrane Collaboration z 2014 r. (Jefferson i wsp.) (16,17),
2. Badanie MUGAS z 2015 r. (Dobson i wsp.) (18)
3. Badanie PRIDE z 2014 (Muthuri i wsp.). (29)

Ad. 1.

Jefferson i wsp. otrzymali z Europejskiej Agencji Leków i Roche raporty z badań klinicznych dla 83 badań. Do analizy wykorzystali 43 badania, dotyczące oseltamiwiru i zanamiviru, w leczeniu i profilaktyce u dorosłych i dzieci. Zastosowanie inhibitorów neuraminidazy:

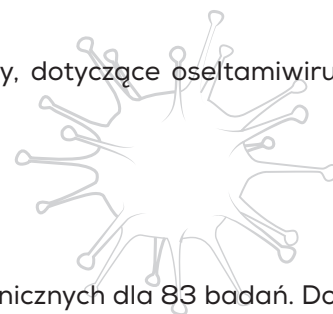
- u dorosłych:
 - U dzieci z astmą nie zaobserwowano efektu, ale u zdrowych dzieci zaobserwowano skrócenie czasu trwania skracając czas trwania objawów o 16,8 godziny ($p < 0,001$)
 - nie wpływało na ryzyko hospitalizacji
 - zmniejszało o 1% ryzyko zapalenia płuc (ale wynik zależał od przyjętych kryteriów rozpoznania)
 - nie zmniejszało ryzyka zapalenia oskrzeli, zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok
 - zwiększało ryzyko wystąpienia nudności (o 3,7%) i wymiotów (o 4,6%).
 - Zastosowany w profilaktyce oseltamiwir zmniejszał ryzyko wystąpienia objawowej grypy u uczestników badania o 55% i u domowników o 13,6%, ale nie było znaczącego wpływu na wystąpienie bezobjawowego zakażenia i nie udowodniono wpływu na zmniejszenie transmisji.
- u dzieci:
 - u małych pacjentów bez schorzeń przewlekłych powodowało skrócenie czasu trwania objawów średnio o 29 godzin ($p = 0,001$).
 - efektu tego nie zaobserwowano u dzieci z astmą
 - zwiększało ryzyko wymiotów (o ok. 5%)
- w metaanalizie nie wykazano zwiększonego występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych u pacjentów stosujących inhibitory neuraminidazy

Ad. 2.

W pracy Dobson i wsp. zawarto wszystkie opublikowane i niepublikowane, sponsorowane przez Roche, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie ślepe próby, w których stosowano 75 mg dwa razy dziennie oseltamiwiru u dorosłych. Przeszukano również Medline, PubMed, Embase, Centralny Rejestr Kontrolowanych Prób Cochrane oraz rejestrację prób ClinicalTrials.gov dla innych istotnych badań opublikowanych przed 1 stycznia 2014 r. W analizie zawarto dane z dziewięciu badań, (4328 pacjentów). Co ważne, w odróżnieniu od analizy Cochrane, do analizy wybrano tylko badania u dorosłych i młodzieży (wykluczono z analizy badania u dzieci). Warto także zwrócić uwagę, iż analiza została oparta na indywidualnych danych pacjentów z włączonych badań, a nie na agregacji uzyskanych z tych badań wyników.

Wyniki:

- W grupie pacjentów z potwierdzoną laboratoryjnie gripą (ITT – intention to treat infected population) czas trwania objawów grypy był o 21% krótszy (25,2 godzin) dla oseltamiwiru w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,0001$). Średni czas do złagodzenia wynosił 97,5 godzin w grupie oseltamiwiru i 122,7 godzin w grupie placebo. W całej grupie badanej (ITT – intention to treat population) różnica wyniosła 17,8 godzin skrócenia czasu trwania objawów na korzyść oseltamiwiru.
- W grupie pacjentów z potwierdzoną laboratoryjnie gripą (ITT – intention to treat infected population) odnotowa-



no mniej powikłań dolnych dróg oddechowych wymagających zastosowania antybiotyku w czasie ponad 48 godzin po włączeniu do badania (4,9% dla oseltamiviru vs. 8,7% placebo), a także mniejszą liczbę przyjęć do szpitala z dowolnej przyczyny (0,6% w grupie oseltamiviru, 1,7% w grupie placebo).

- oseltamivir zwiększał ryzyko wystąpienia nudności (9,9% oseltamivir vs. 6,2% placebo) i wymiotów (8,0% oseltamivir vs. 3,3% placebo).
- nie odnotowano żadnego wpływu na zaburzenia neurologiczne lub psychiczne ani poważnych zdarzeń niepożądanych.

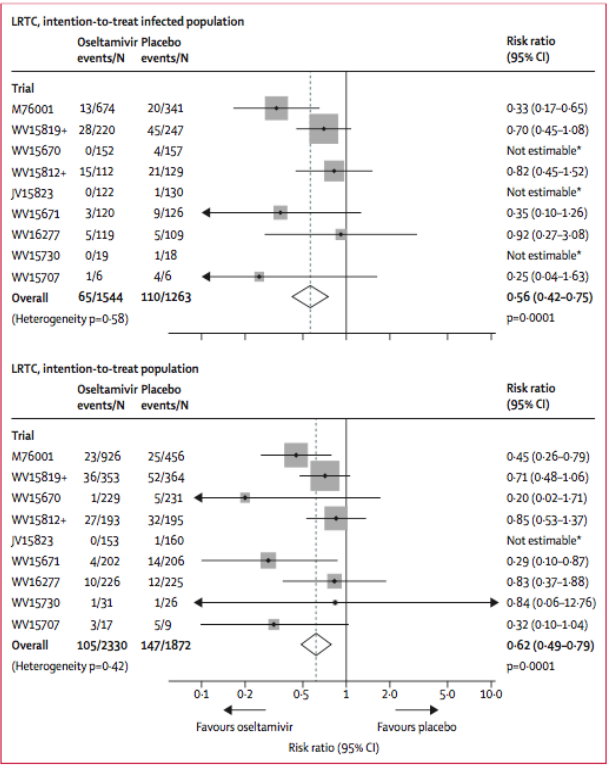


Figure 4: LRTC, intention-to-treat infected, and intention-to-treat population
LRTC=lower respiratory tract complications. Events=number of participants who had one or more events. *No events in oseltamivir group. The trial still contributes to the overall estimates.

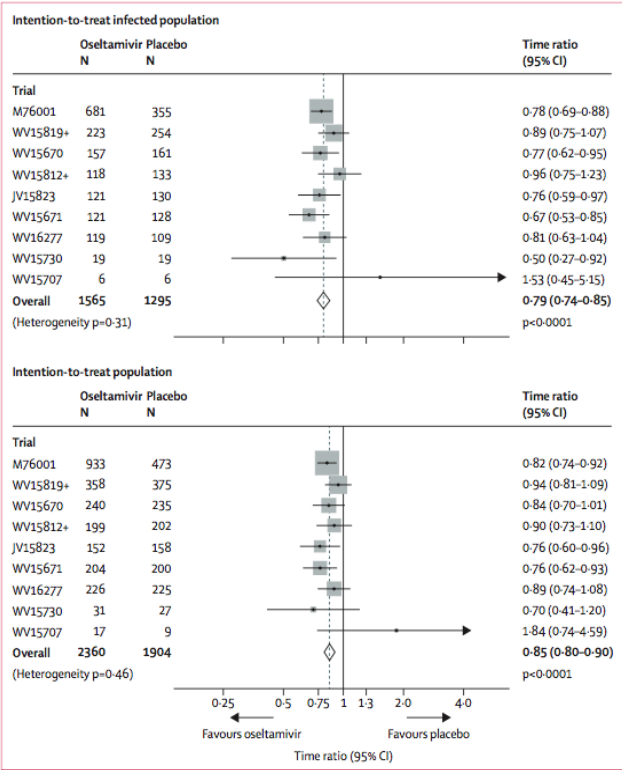


Figure 1: Fixed effect meta-analysis for time to alleviation of all symptoms
The overall time ratio is calculated from an accelerated failure time model adjusted for trial.

Ryciny 1a i b. Wyniki analizy Dobson i wsp. (18). 1a – zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc w populacji z potwierdzoną gryppą i w całej populacji badanej; 1b – skrócenie czasu do uzyskania poprawy klinicznej w populacjach j.w.

Ad. 3.

W badaniu obserwacyjnym Muthuri i wsp. (29) zgromadzili dane bezpośrednio z miejsc badań, oceniając związek pomiędzy stosowaniem inhibitorów neuraminidazy i śmiertelnością w metaanalizie indywidualnych danych 29 234 pacjentów (dla wszystkich grup wiekowych). Dane zebrano z 78 ośrodków badawczych zlokalizowanych w 38 krajach, od pacjentów z potwierdzoną laboratoryjnie lub klinicznie zdiagnozowaną infekcją grypy A (H1N1)pdm09 przyjętych do szpitala. Wykazano mniejsze ryzyko ciężkich zdarzeń końcowych (pobyt na intensywnej terapii lub zgon) u pacjentów hospitalizowanych, otrzymujących oseltamivir. Korzyści były mniejsze z każdym dniem opóźnienia terapii.

Wszystkie trzy przeglądy wskazują na znaczenie wczesnego rozpoczęcia leczenia, najlepiej w ciągu 48 godzin od pojawienia się objawów. Jednak badania obserwacyjne, w tym analiza Muthuri i wsp. wskazują, że korzyści związane z redukcją śmiertelności odnoszą także ci pacjenci, u których leczenie rozpoczęto w ciągu 4-5 dni po wystąpieniu objawów (dotyczyło to pacjentów hospitalizowanych).

Omówione przeglądy miały swoje ograniczenia. Dowody dotyczące ciężkich klinicznych punktów końcowych przedstawionych przez dwa przeglądy RCT (ang. Randomized Controlled Trial) – badanie kliniczne z randomizacją są ograniczone przez bardzo niską częstotliwość tych zdarzeń w badanych populacjach pacjentów ambulatoryjnych oraz fakt, że oryginalne badania nie zostały zaprojektowane w celu oceny rzadkich i ciężkich zdarzeń. Badania obserwacyjne są ograniczone przez małą liczbę ciężkich punktów końcowych (hospitalizacja, intensywna opieka i śmiertelność). To jednak nie podważa w żaden sposób uzyskanych wyników.

Oprócz wymienionych badań, na uwagę zasługuje przegląd systematyczny autorstwa Malosh i wsp., dotyczący stosowania oseltamiviru u dzieci, opublikowany w maju 2018 (33). W badaniu tym wykazano, że oseltamivir u dzieci istotnie skraca czas trwania choroby oraz zmniejsza ryzyko rozwoju ostrego zapalenia ucha środkowego. U dzieci stosujących oseltamivir było większe ryzyko wymiotów (RR, 1.63; 95% CI, 1.30, 2.04), ale już występowanie nudności i biegunki nie różniło się istotnie w porównaniu z pacjentami niestosującymi leku.

Należy dodać, iż opinia ekspercka ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) z 2017 roku potwierdza wcześniejsze oceny ECDC, że nie ma nowych znaczących dowodów z badań klinicznych z randomizacją na poparcie jakichkolwiek zmian zatwierdzonych wskazań i zalecanego stosowania inhibitorów neuraminidazy w państwach członkowskich UE/EOG. Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z ciężką gryppą lub osób z wysokim ryzykiem powikłań grypy oraz profilaktyki najbardziej zagrożonych, opierają się na dowodach z badań RCT, a także na dowodach z badań obserwacyjnych wskazujących na ochronę przed ciężkimi punktami końcowymi i ogólnie

łagodny profil bezpieczeństwa leków. Stanowisko to jest zgodne z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i wielu krajowych organizacji zdrowia publicznego w Europie, Ameryce Północnej, południowo-wschodniej Azji, Australii, Japonii i Nowej Zelandii.

8. PROFILAKTYKA GRYPY - SZCZEPIENIA

Szczepienia są najskuteczniejszą metodą zapobiegania grypie. Każdy pacjent, zwłaszcza należący do grupy ryzyka, powinien otrzymać od swojego lekarza zalecenie szczepienia przeciw grypie.

W Polsce wyszczepialność pacjentów przeciw grypie jest bardzo niska i wynosi niespełna 4% w populacji ogólnej. Najwyższa jest wśród pacjentów 65+ (ok. 13%), a najniższa wśród dzieci poniżej 4 roku życia – mniej niż 1%. Na taki stan rzeczy wpływa wiele czynników, m.in. bagatelizowanie grypy i traktowanie tego niebezpiecznego wirusa, jak jednego z wielu niegroźnych wirusów wywołujących infekcje przeziębieniowe, ale także brak przekonania o skuteczności szczepionek.

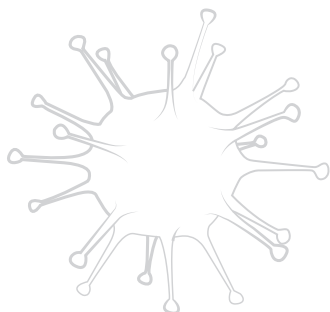
Należy w tym miejscu podkreślić, że rolą szczepienia przeciw grypie jest przede wszystkim ochrona przed ciężkim przebiegiem i powikłaniami grypy. Skuteczność szczepionek jest różna w różnych sezonach i zależy od dopasowania składu szczepionki do szczepów krążących w środowisku w danym sezonie. Może ona wynosić od kilku do 90%. Przeciętnie wynosi ok. 70%. Od ubiegłego sezonu w Polsce dostępne są szczepionki 4-walentne, zawierające antygeny dwóch typów wirusa grypy A i B, co istotnie wpływa na poprawę dopasowania, a tym samym skuteczności szczepionek. W sezonie 2018/2019 dostępne będą wyłącznie szczepionki 4-walentne.

W wielu badaniach udowodniono, że szczepienie jest skuteczną formą profilaktyki grypy. Należy również pamiętać, że grypa to istotny problem ekonomiczny. W roku 2018 decydenci dostrzegli korzyści płynące z profilaktyki i jedna ze szczepionek przeciw grypie będzie refundowana u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Aby zwiększyć dostępność szczepień, rozważana jest również możliwość szczepienia pacjentów w aptekach, ale ten pomysł wymaga jeszcze dopracowania i na chwilę powstawania opracowania nie jest znany plan jego wprowadzenia.

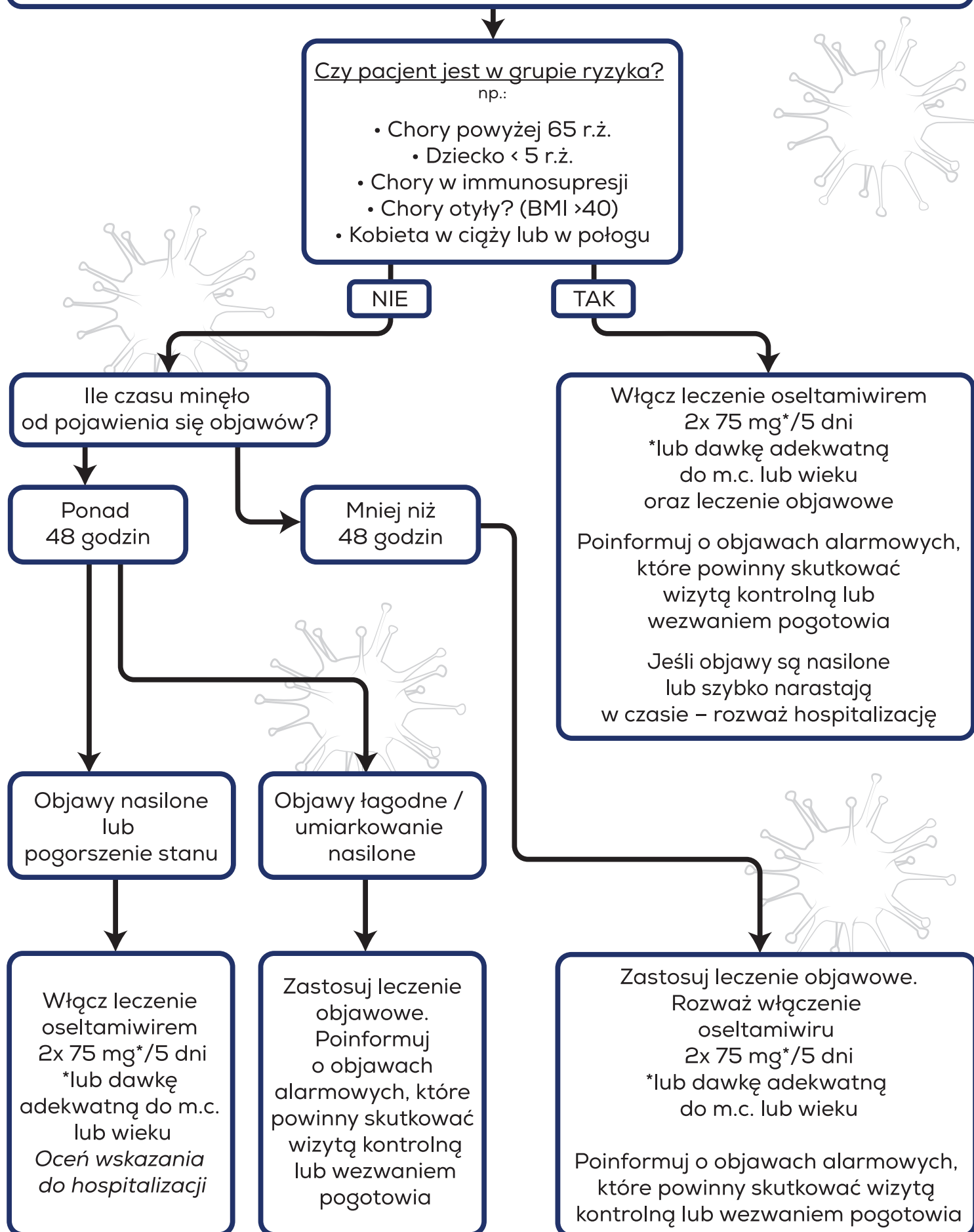
9. PODSUMOWANIE

NAJWAŻNIEJSZE FAKTY DOTYCZĄCE ROZPOZNAWANIA I LECZENIA GRYPY

1. Grypa jest ostrą chorobą wirusową o dużej zakaźności, a zachorowania mają charakter sezonowy, mogący przybrać rozmiar lokalnych epidemii (znacznie rzadziej pandemii)
2. Coroczne szczepienie przeciw grypie jest najskuteczniejszą formą zapobiegania tej chorobie
3. Wykonanie szybkiego testu wykrywającego wirusa grypy może potwierdzić rozpoznanie kliniczne, ale nie jest warunkiem koniecznym do włączenia leczenia celowanego; wynik ujemny szybkiego testu nie wyklucza grypy
4. Decyzji o rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego nie powinno się opóźniać w oczekiwaniu na laboratoryjne potwierdzenie grypy
5. Coroczne szczepienie przeciw grypie jest najskuteczniejszą formą zapobiegania tej chorobie
6. Należy jednak pamiętać, iż wywiad potwierdzający szczepienie przeciwko grypie nie wyklucza możliwości zakażenia wirusem grypy, a zatem u chorego wcześniej zaszczepionego, z klinicznymi objawami grypy, należy włączyć leczenie
7. Jedynym lekiem rekomendowanym do leczenia i chemoprofilaktyki grypy, dostępnym w Polsce, jest oseltamiwir
8. Leczenie oseltamiwirem zaleca się jak najwcześniej u każdego pacjenta z potwierdzeniem lub podejrzeniem grypy, który:
 - a. jest z grupy ryzyka powikłań pogrypowych i ciężkiego przebiegu grypy
 - b. ma ciężki lub postępujący przebieg choroby
 - c. jest hospitalizowany
9. Korzyści kliniczne są największe, gdy leczenie rozpoczyna się jak najwcześniej, w ciągu 48 godzin od wystąpienia grypy. Leczenie przeciwwirusowe może przynieść korzyści u pacjentów z ciężką, powikłaną lub postępującą chorobą oraz u pacjentów hospitalizowanych także przy wdrożeniu leczenia po upływie 48 godzin.
10. Leczenie antywirusowe można również rozważyć u wszystkich wcześniej zdrowych, objawowych pacjentów ambulatoryjnych, nieobciążonych wysokim ryzykiem, z potwierdzeniem lub podejrzeniem grypy na podstawie oceny klinicznej, jeśli leczenie można rozpocząć w ciągu 48 godzin od wystąpienia choroby.
11. Metaanalizy, badania kliniczne i dane obserwacyjne wskazują, że wczesne włączenie leczenia oseltamiwirem może skrócić czas trwania choroby i zmniejszyć ryzyko powikłań grypy (np. zapalenia ucha środkowego u małych dzieci, zapalenia płuc i niewydolności oddechowej).
12. Według najnowszych danych, oseltamiwir jest bezpieczny w leczeniu kobiet w ciąży.



PACJENT Z OBJAWAMI CHOROBY GRYPOPODOBNEJ



Rycina 2. Schemat postępowania w chorobie grypopodobnej (przy podejrzeniu grypy)

1. Antczak A. (red.): Grypa. Praktyczne kompendium, Medical Tribune Polska, Warszawa 2015.
2. Brydak LB. Grypa pandemia grypy czy realne zagrożenie? Warszawa : Oficyna Wydawnicza RYTM, 2008.
3. <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> (dostęp 10.07.2018)
4. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2016). Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Kraków 2016.
5. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm> (dostęp 10.07.2018)
6. Mrukowicz J., Sawiec P., Gładysz A.: Grypa. W: Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyka. Kraków 2013. S. 2256-2262.
7. Antonova E.N., Rycroft C.E., Ambrose C.S., Heikkinen T., Principi N.: Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. BMC Public Health. 2012; 12: 968.
8. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B.: Complications of viral influenza. Am J Med. 2008; 121: 258-64.
9. Meijer W.J., van Noortwijk A.G., Bruinse H.W., Wensing A.M.: Influenza virus infection in pregnancy: a review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94(8): 797-819.
10. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A(H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;205(1):10-8.
11. Hewitt R., Farne H., Ritchie A., Luke E., Johnston S.L., Mallia P.: The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Ther Adv Respir Dis. 2016; 10(2): 158-74.
12. Jeffrey C. Kwong, Kevin L. Schwartz, Michael A. Campitelli, Hannah Chung, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med 2018; 378:345-353; DOI: 10.1056/NEJMoa1702090
13. Estabragh Z.R., Mamas M.A.: The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. Int J Cardiol. 2013; 167(6): 2397-403.
14. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C.: Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009; 9(10): 601-10.
15. Chartrand C Leeflang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;156(7):500-11.
16. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ (Clinical research ed). 2014;348:g2545.
17. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;4:CD008965.
18. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2015.
19. Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults? BMJ (Clinical research ed). 2009;339:b5248.
20. Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2009;9(9):537-45.
21. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. Health technology assessment (Winchester, England). 2016;20(42):1-242.
22. Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and Risk of Lower Respiratory Tract Complications in Patients With Flu Symptoms: A meta-analysis of eleven randomized clinical trials. Clinical Infectious Diseases. 2011;53(3):277-9.
23. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. PloS one. 2013;8(4):e60348.
24. Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. PloS one. 2014;9(12):e113633.
25. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010;51(8):887-94.
26. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet Infectious diseases. 2014;14(2):109- 18.
27. Graner S. et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based register study. BMJ 2017;356:j629
28. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. The Journal of infectious diseases. 2013;207(4):553-63.
29. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. The Lancet Respiratory medicine. 2014;2(5):395- 404.
30. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. Pediatrics. 2013;132(6):e1539-45.
31. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2016 <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf> (dostęp 27.07.2018)
32. Cox A. Adverse drug reactions: Neuraminidase inhibitors: widespread use for influenza may reveal more adverse effects. <https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/adverse-drug-reactions-neuraminidase-inhibitors-widespread-use-for-influenza-may-reveal-more-adverse-effects/10964880.article?firstPass=false>
33. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Infect Dis. 2018 May 2;66(10):1492-1500. doi: 10.1093/cid/cix1040.
34. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza – scientific advice. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Scientific-advice-neuraminidase-inhibitors-2017.pdf> (dostęp 15.07.2018)



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamivil, 75 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 75 mg oseltamiwiru w postaci oseltamiwiru fosforanu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała, okrągła, obustronnie wypukła o średnicy 7,8 mm – 8,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie grypy

U osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat, o masie ciała większej niż 40 kg, u których występują objawy typowe dla grypy, kiedy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy rozpoczyna się je w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku powyżej 6 lat lub starszych, o masie ciała większej niż 40 kg, po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.
- Właściwe stosowanie produktu Tamivil do zapobiegania grypie powinno wynikać z indywidualnej analizy każdego przypadku, uwzględniającej okoliczności i specyfikę populacji wymagającej ochrony. W wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę u osób w wieku powyżej sześciu lat lub starszych, o masie ciała większej niż 40 kg.

Tamivil nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Stosowanie leków przeciwwirusowych do leczenia grypy i zapobiegania jej powinno się opierać na oficjalnych zaleceniach. Decyzja dotycząca użycia oseltamiwiru do leczenia i profilaktyki powinna być podjęta po uwzględnieniu charakterystyki krążących wirusów grypy, dostępnych informacji dotyczących wrażliwości na leki szczepów wirusa w danym sezonie oraz skutków choroby w różnych obszarach geograficznych i w różnych populacjach pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka doustna to 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus

Zalecaną dawkę w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną jest 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku

Zalecana dawka do zapobiegania grypie podczas występowania masowych zachorowań w danym środowisku to 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez okres do 6 tygodni.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka doustna dla dzieci w wieku powyżej 6 lat o masie ciała większej niż 40 kg to 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni.

Produkt w postaci tabletki nie jest dostosowany do podawania niemowlętom i dzieciom w wieku poniżej 6 lat. Ponadto, dostępna moc tabletek nie jest odpowiednia do leczenia dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg i do podawania dawek mniejszych niż 75 mg. We wszystkich powyższych przypadkach oraz dla pacjentów mających trudności w połykaniu tabletek, należy sprawdzić dostępność oseltamiwiru w odpowiedniej dawce i postaci farmaceutycznej.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U osób z niewydolnością wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u dzieci z zaburzeniami wątroby.

Niewydolność nerek

Nie należy stosować oseltamiwiru w dawce 75 mg u osób z niewydolnością nerek o klirensie kreatyniny poniżej 60 (ml/min).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna redukcja dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Długotrwała profilaktyka grypy sezonowej trwająca do 12 tygodni była oceniana u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3. PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA

Oseltamiwir jest skuteczny tylko w przypadku choroby spowodowanej przez wirusy grypy. Nie ma dowodów na skuteczność oseltamiwiru w przypadku choroby spowodowanej przez inne czynniki niż wirusy grypy (patrz punkt 5.1).

Tamivil nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Podawanie produktu Tamivil nie może wpływać na decyzję o stosowaniu u danej osoby corocznego szczepienia przeciw grypie. Ochrona przed grypą trwa jedynie tak długo, jak długo podaje się produkt Tamivil. Tamivil powinno się stosować do leczenia i zapobiegania grypie tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne wskazują, że wirus krąży w danym środowisku.

Wykazano, że wrażliwość krążących szczepów wirusa na oseltamiwir znacznie się różni (patrz punkt 5.1). Dlatego lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu produktu Tamivil powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na oseltamiwir.

Ciężkie schorzenia współistniejące

Nie są dostępne informacje o bezpieczeństwie i skuteczności oseltamiwiru u osób ze schorzeniami na tyle ciężkimi lub niestabilnymi, że są uważane za wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w celach leczniczych jak profilaktycznych u osób z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

Choroby serca i (lub) układu oddechowego

Nie ustalono skuteczności oseltamiwiru w leczeniu osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego. W tych populacjach nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań między leczeniem oseltamiwirem i podawaniem placebo (patrz punkt 5.1).

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek występującej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej.

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas terapii oseltamiwirem u chorych na grypę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u pacjentów, którzy nie przyjmują oseltami-

wirusu. Należy ściśle obserwować pacjentów, czy nie występują u nich zmiany zachowania oraz rozważyć zagrożenia i korzyści z dalszego leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.8).

4.5. INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Właściwości farmakokinetyczne oseltamiwirusu, takie jak niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od systemów CYP450 i glukuronidazy (patrz punkt 5.2) sugerują, że wystąpienie znaczących klinicznie interakcji lekowych za pośrednictwem tych mechanizmów jest mało prawdopodobne.

Probenecyd

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, przyjmujących jednocześnie probenecyd, nie jest konieczna zmiana dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielania w cewkach nerkowych, prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ekspozycji na aktywny metabolit oseltamiwirusu.

Amoksycylina

Oseltamiwir nie wykazuje interakcji kinetycznych z amoksycyliną, która jest wydalana tą samą drogą, co sugeruje, że interakcje oseltamiwirusu zachodzące tą drogą są słabe.

Wydalanie przez nerki

Wystąpienie znaczących klinicznie interakcji, spowodowanych konkurencją o wydzielanie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przeszcząwanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielanie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir osobom przyjmującym jednocześnie wydalane tą samą drogą substancje o wąskim marginesie terapeutycznym (np. Chlorpropamid, metotreksat, fenylobutazon).

Dodatkowe informacje

Nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych oseltamiwirusu ani jego głównych metabolitów podczas jednoczesnego podawania z paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenkami magnezu i glinu, węglanem wapnia), rymantadyną lub warfaryną (u osób stabilnych leczonych warfaryną i nie chorujących na grypę).

5. WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciąża

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwirusu u kobiet w ciąży, dane dotyczące stosowania w ciąży zbierano z badań po wprowadzeniu do obrotu i badań obserwacyjnych (patrz punkt 5.1 „Leczenie grypy u kobiet w ciąży”; dane dotyczące ekspozycji u kobiet w ciąży patrz punkt 5.2).

Powyższe dane, w połączeniu z wynikami badań na zwierzętach, nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania na rozwój ciąży, zarodka/płodu lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Kobiety w ciąży mogą przyjmować produkt Tamivir, po rozważeniu dostępnych danych o bezpieczeństwie, patogenności krążącego szczepu wirusa grypy i choroby zasadniczej u kobiety w ciąży.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczura, oseltamiwir oraz aktywny metabolit są wydzielane w mleku. Dane dotyczące dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące oseltamiwir oraz wydzielania oseltamiwirusu do mleka matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle niskie, że dawka u niemowlęcia karmionego piersią byłaby subterapeutyczna.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, patogenność krążącego wirusa grypy oraz chorobę zasadniczą kobiety karmiącej piersią, można rozważyć podawanie oseltamiwirusu, jeśli istnieją istotne potencjalne korzyści dla karmiącej piersią matki.

Płodność

Dane przedkliniczne nie dowodzą, aby oseltamiwir wywierał wpływ na płodność u kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

5.1. WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

Oseltamiwir nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

5.2. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa oseltamiwiru oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1473 dzieci leczonych oseltamiwirem lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 253 dzieci otrzymujących oseltamiwir lub placebo/nieleczonych w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, z pośród których 10 otrzymywało oseltamiwir a 8 placebo) otrzymywało oseltamiwir lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych reakcji niepożądanych (ARs) była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii oseltamiwirem.

Do rzadkich, ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu oseltamiwiru do obrotu należą: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczką), obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia neuropsychiatryczne. (Zaburzenia neuropsychiatryczne, patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Reakcje niepożądane (ARs) wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) i bardzo rzadko (< 1/10 000). Reakcje niepożądane (ARs) są kwalifikowane do odpowiedniej kategorii w tabelach odpowiednio do łącznej analizy danych z badań klinicznych.

Leczenie i zapobieganie grypie u dorosłych i młodzieży:

Tabela 1 przedstawia najczęstsze reakcje niepożądane (ARs) obserwowane w badaniach dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych i (lub) młodzieży, którym podawano zalecaną dawkę (75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni w ramach leczenia oraz 75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni w ramach profilaktyki).

Profil bezpieczeństwa zgłaszany u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę oseltamiwiru w ramach profilaktyki (75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni) był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia, pomimo dłuższego czasu przyjmowania produktu w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania oseltamiwiru w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (post marketing surveillance)

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				wzburzenie, nieprawidłowe zachowanie, niepokój, splątanie, urojenia

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia psychiczne				majaczenia, halucynacje, koszmary, samookaleczenie
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	bezsenność	zmieniony poziom świadomości, drgawki	
Zaburzenia oka				Zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca			Zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność		krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoczne zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, gorączka, ból kończyn		

Leczenie i zapobieganie grypie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1473 dzieci (w tym dzieci w wieku 1 – 12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6 – 12 lat chore na astmę). 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. 158 dzieci przyjmowało zalecaną dawkę oseltamiwiru raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99), 6-tygodniowym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym pediatrycznym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u pacjentów z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (ARs) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania oseltamiwiru w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci [dawkowanie oparte na wieku/masie ciała (od 30 mg do 75 mg raz na dobę)]

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie ucha środkowego		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka		zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)		
Zaburzenia ucha i błędnika		Ból ucha	zaburzenia błony bębenkowej	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa	wodnista wydzielina z nosa		

Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność, nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry)	

Opis wybranych reakcji niepożądanych:

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, w tym halucynacjami, majaczeniami i zmianami behawioralnymi, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w razie zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali oseltamiwir obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (w tym również zmiany świadomości, splątanie, zmiany behawioralne, omamy, halucynacje, wzburzenie, niepokój, koszmary), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Te zdarzenia występowały i ustępowały nagle i szybko i obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział oseltamiwiru w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali oseltamiwiru.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobą grypopodobną. Do tych przypadków należy piorunujące zapalenie wątroby ze skutkiem śmiertelnym i (lub) niewydolność wątroby.

Inne populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku i osoby z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań grypy, np. pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z przewlekłą chorobą serca lub układu oddechowego). Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy ryzyka był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego u dorosłych i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

W 12-tygodniowym badaniu profilaktyki z udziałem 475 pacjentów z obniżoną odpornością, w tym 18 dzieci w wieku do 12 lat i starszych, profil bezpieczeństwa u 238 pacjentów, którzy przyjmowali oseltamiwir był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki z zastosowaniem oseltamiwiru.

Dzieci z astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez schorzeń współistniejących.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

5.3. PRZEDAWKOWANIE

Raporty dotyczące przedawkowania oseltamiwiru zgłaszano z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. W większości przypadków przedawkowania nie raportowano zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane zgłaszane w następstwie przedawkowania były podobne pod względem rodzaju i częstości występowania do tych obserwowanych po zastosowaniu oseltamiwiru w dawkach terapeutycznych, opisanych w punkcie 4.8.

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Dzieci i młodzież

Przedawkowanie zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych i młodzieży.

6. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

6.1. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, inhibitory neuraminidazy
Kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prekursorem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Ten aktywny metabolit jest selektywnym inhibitorem enzymów neuraminidazowych wirusa grypy, które są glikoproteinami występującymi na powierzchni wirionu. Aktywność neuraminidazy wirusowej ma istotny wpływ zarówno na проникnięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

Karboksylan oseltamiwiru *in vitro* hamuje enzym neuraminidazy wirusa grypy typu A i B. Fosforan oseltamiwiru hamuje zakażenie wirusem grypy i replikację *in vitro*. *In vivo* na modelach zwierzęcych, przy ekspozycji na lek antywirusowy podobnej do tej, jaką osiąga się u człowieka podając 75 mg dwa razy na dobę, oseltamiwir podawany doustnie hamuje replikację i patogenność wirusa grypy A i B.

Aktywność przeciwwirusowa oseltamiwiru wobec grypy A i B została poparta wynikami badań nad doświadczalnym narażeniem na zakażenie zdrowych ochotników.

Wartość IC₅₀ enzymu neuraminidazy dla oseltamiwiru w klinicznie izolowanej grypie A wynosi od 0,1 nM do 1,3 nM, zaś dla grypy B wynosi 2,6 nM. W opublikowanych badaniach opisywano wyższe wartości IC₅₀ dla grypy B, aż do średniej wartości 8,5 nM.

Badania kliniczne

Leczenie zakażenia grypą

Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A.

Oseltamiwir jest skuteczny tylko wobec choroby spowodowanej wirusem grypy. Dlatego przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji, która obejmowała zarówno osoby zakażone wirusem grypy, jak i bez tego wirusa (ITT) pierwotna skuteczność preparatu była zmniejszona proporcjonalnie do liczby osób niezakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji zakażenie grypą potwierdzono u 67 % (od 46 % do 74 %) pacjentów biorących udział w badaniu. Wśród osób w podeszłym wieku 64 % było zakażonych wirusem grypy (ang. influenza-positive), zaś wśród pacjentów z chorobami serca i (lub) układu oddechowego wirusem grypy zakażonych było 62 %. We wszystkich badaniach III fazy pacjentów rekrutowano do badania jedynie w okresie, gdy wirus grypy krążył w lokalnym środowisku.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsza

Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę $\geq 37,8$ C, czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze/poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W summarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego czasu trwania choroby o około jeden dzień z 5,2 dnia (95 % przedział ufności 4,9 – 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia (95 % przedział ufności 4,0 – 4,4 dnia; $p \leq 0,0001$).

Odsetek chorych, u których wystąpiły specyficzne powikłania ze strony dolnych dróg oddechowych (przede wszystkim zapalenie oskrzeli) leczone antybiotykami, zmniejszył się z 12,7 % (135/1063) w grupie placebo do 8,6 % (116/1350) w grupie leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0012$).

Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka

U osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego, otrzymujących 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U osób w podeszłym wieku, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami, z 19 % (52/268) w grupie placebo do 12 % (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$). U zakażonych wirusem grypy pacjentów z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego łączna częstość występowania powikłań ze strony

dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami wynosiła 17 % (22/133) w grupie placebo i 14 % (16/118) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,5976$).

Leczenie grypy u kobiet w ciąży

Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją natomiast dane pochodzące z badań po wprowadzeniu do obrotu i badań obserwacyjnych, które wskazują na korzyści wynikające z niższej zachorowalności/ śmiertelności podczas stosowania oseltamiwiru w opisanym schemacie dawkowania, w tej populacji. Wyniki z analiz farmakokinetycznych wskazują obniżoną ekspozycję na aktywny metabolit, nie zaleca się jednak korekty dawki w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.2. Właściwości farmakokinetyczne, Specjalne populacje pacjentów).

Leczenie grypy u dzieci

W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) plus kaszel lub katar, 67 % pacjentów zakażonych wirusem grypy miało wirusa grypy A, zaś 33 % wirusa grypy B. Leczenie oseltamiwirem, rozpoczęte w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, znacząco zmniejszało czas do ustąpienia choroby (definiowanego jako jednoczesny powrót do normalnego stanu zdrowia i aktywności oraz ustąpienie gorączki, kaszlu i kataru) o 1,5 dnia (95 % przedział ufności 0,6 – 2,2 dnia; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Oseltamiwir zmniejszał częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego z 26,5 % (53/200) w grupie placebo do 16 % (29/183) u dzieci leczonych oseltamiwirem ($p = 0,013$).

Drugie badanie objęło 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat, spośród których 53,6 % było zakażonych wirusem grypy. W grupie leczonej oseltamiwirem średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. W tej populacji do dnia 6 (ostatni dzień leczenia) wartość FEV1 wzrosła o 10,8 % w grupie leczonej oseltamiwirem w porównaniu do 4,7 % w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0148$).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań oseltamiwiru dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, stosowanie u dzieci i młodzieży.

Leczenie zakażenia wirusem grypy B

Łącznie 15 % populacji zakażonej wirusem grypy miało wirusa grypy B, odsetek ten w poszczególnych badaniach wynosił od 1 do 33 %. W pojedynczych badaniach średni czas trwania choroby u osób zakażonych wirusem grypy B nie różnił się znacząco między grupami leczonymi. W celu dokonania analizy zebrano dane 504 osób zakażonych wirusem grypy B, uczestniczących we wszystkich badaniach. Oseltamiwir skracał czas do ustąpienia objawów o 0,7 dnia (95 % przedział ufności 0,1 – 1,6 dnia; $p = 0,022$) i czas trwania gorączki ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), kaszlu i kataru o jeden dzień (95 % przedział ufności 0,4 – 1,7 dnia; $p < 0,001$), w porównaniu z placebo.

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. Pierwotnym wskaźnikiem skuteczności we wszystkich tych badaniach była częstość występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy. Wirulencja podczas epidemii grypy nie jest możliwa do przewidzenia i różni się w zależności od regionu i z sezonu na sezon, dlatego liczba osób, wymagających leczenia (NNT, ang. number needed to treat), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na gripę, jest zmienna.

Profilaktyka po ekspozycji: Badanie osób (12,6 % spośród nich było zaszczepione przeciw grypie), które kontaktowały się z chorym na gripę, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczynało się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na gripę i trwało przez siedem dni. Gripę potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. index case). Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na gripę z 24/200 (12 %) w grupie placebo do 2/205 (1 %) w grupie leczonej oseltamiwirem (redukcja o 92 %; [95 % przedział ufności 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). U osób kontaktujących się z chorymi na potwierdzoną gripę wskaźnik NNT wynosił 10 (95 % przedział ufności 9 – 12), natomiast w całej populacji (ITT) wzrastał do 16 (95 % przedział ufności 15 – 19) niezależnie od tego, czy u chorego wskaźnikowego potwierdzono zakażenie wirusem grypy.

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W populacji tej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników z 20 % (27/136) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 7 % (10/135) w grupie, która otrzymywała leczenie profilaktyczne (redukcja o 62,7 % [95 % przedział ufności 26,0–81,2, $p = 0,0042$]). U domowników będących wskaźnikowymi przypadkami grypy wystąpiło zmniejszenie częstości występowania grypy z 26 % (23/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 11 % (9/84) w grupie, która taką profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5 %, [95 % przedział ufności 15,6–79,6; $p = 0,0114$]). Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat wykazała znaczące zmniejszenie występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy z 19 % (21/111) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 7 % (7/104) w grupie stosującej profilaktykę (redukcja o 64,4 % [95 % przedział ufności 15,8–85,0, $p = 0,0188$]). Wśród dzieci, które nie wydzielaly

wirusa na początku badania, częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy zmniejszyła się z 21 % (15/70) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 4 % (2/47) w grupie, która stosowała leczenie profilaktyczne (redukcja o 80,1 % [95 % przedział ufności 22,0-94,9, p = 0,0206]). Wskaźnik NNT dla populacji pediatrycznej wyniósł 9 (95 % przedział ufności 7-24) i 8 (95 % przedział ufności 6, górna granica nie była mierzalna) odpowiednio w całej populacji (ITT) i w przypadku kontaktów dzieci z przypadkami wskaźnikowymi grypy (ITTII).

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: W sumarycznej analizie dwóch innych badań, przeprowadzonych na nieszczepionych dorosłych bez innych schorzeń, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu grypy w danym środowisku znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzanych zachorowań na grypę z 25/519 (4,8 %) w grupie otrzymującej placebo do 6/520 (1,2 %) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 76 %; 95 % przedział ufności 1,6 – 5,7; p = 0,0006). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 28 (95 % przedział ufności 24 – 50).

W badaniu przeprowadzonym na grupie osób w podeszłym wieku, mieszkających w domach opieki, w którym 80 % uczestników otrzymało szczepienie przeciw grypie w sezonie, w którym prowadzono badanie, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzonych zachorowań na grypę z 12/272 (4,4 %) w grupie przyjmującej placebo do 1/276 (0,4 %) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 92 % 95 % przedział ufności 1,5 – 6,6; p = 0,0015). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 25 (95 % przedział ufności 23 – 62).

Profilaktyka grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością (388 pacjentów po przeszczepie narządów miększowych [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych układu krwiotwórczego [43 otrzymywało placebo, 44 oseltamiwir], nie prowadzono badania u pacjentów z innymi przypadkami obniżonej odporności), wśród których było 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Głównym punktem końcowym w tym badaniu była częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi, ustalonych na podstawie hodowli wirusa i (lub) czterokrotnego wzrostu poziomu przeciwciał HAI. Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi wynosiła 2,9 % (7/238) w grupie otrzymującej placebo i 2,1 % (5/237) w grupie otrzymującej oseltamiwir (95 % przedział ufności -2,3 % – 4,1 %; p = 0,772).

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny redukcji ryzyka powikłań.

Oporność na oseltamiwir

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych badane było ryzyko pojawienia się szczepów wirusa grypy o zmniejszonej podatności lub otwartej oporności na oseltamiwir. Rozwój wirusów opornych na oseltamiwir w czasie leczenia częściej obserwowano u dzieci niż u dorosłych, w zakresie od mniej niż 1% u dorosłych do 18% u dzieci w wieku poniżej 1 roku. U dzieci, u których stwierdzono obecność wirusa opornego na oseltamiwir, na ogół wydalanie wirusa trwało dłużej niż u pacjentów z wrażliwym wirusem. Jednak oporność na oseltamiwir pojawiająca się w trakcie leczenia nie wpływała na odpowiedź na leczenie oraz nie powodowała wydłużenia okresu występowania objawów grypy.

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym*	W badaniu fenotypowym i genotypowym*
Dorośli i młodzież	0,62% (14/2253)	0,67% (15/2253)
Dzieci (1 – 12 lat)	3,89% (66/1698)	4,24% (72/1698)
Niemowlęta (< 1 roku)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* Nie we wszystkich badaniach wykonane było pełne badanie genotypowe.

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na produkt leczniczy w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych związanych ze stosowaniem oseltamiwiru w profilaktyce poekspozycyjnej (7 dni), w profilaktyce poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (10 dni) i sezonowej profilaktyce grypy (42 dni) u pacjentów z prawidłową odpornością. Niestwierdzono oporności podczas 12 tygodni badania dotyczącego profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością.

Dane z badań klinicznych i obserwacji: W szczepach wirusów grypy typu A i B izolowanych od pacjentów nieeksponowanych na oseltamiwir wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy podczas leczenia oseltamiwirem wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. U pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u małych dzieci istnieje wyższe ryzyko wystąpienia szczepów wirusa opornych na oseltamiwir podczas leczenia.

Wyizolowane u pacjentów leczonych oseltamiwirem oraz w warunkach laboratoryjnych szczepy wirusa odporne na oseltamiwir zawierały mutacje w N1 i N2 neuraminidazach. Mutacje wykazywały tendencję do bycia specyficznymi dla podtypu wirusa. Od 2007 roku naturalnie występująca oporność związana z mutacją H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa była stwierdzana sporadycznie. Wrażliwość na oseltamiwir i występowanie tego typu szczepów

wirusa wydają się różnić pod względem sezonowym i geograficznym. W 2008 roku H275Y wykryto u > 99% krążących izolatów H1N1 grypy w Europie. W 2009 roku wirus grypy H1N1 („świńskiej grypy”) był prawie wyłącznie wrażliwy na oseltamiwir, tylko ze sporadycznymi raportami dotyczącymi wystąpienia oporności w związku ze stosowaniem zarówno leczniczym, jak i profilaktycznym.

6.2. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Wchłanianie

Oseltamiwir łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu fosforanu oseltamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Co najmniej 75 % dawki doustnej dociera do krążenia w postaci aktywnego metabolitu. Ekspozycja na prolek wynosi poniżej 5 % w stosunku do aktywnego metabolitu. Stężenie w osoczu zarówno proleku, jak i aktywnego metabolitu jest proporcjonalne do dawki i nie zmienia się pod wpływem podawania preparatu jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym średnia objętość dystrybucji karboksylanu oseltamiwiru u ludzi wynosi około 23 litrów, co odpowiada objętości płynów pozakomórkowych organizmu. Ponieważ neuraminidaza wykazuje aktywność pozakomórkową, karboksylan oseltamiwiru dociera do wszystkich miejsc, gdzie rozprzestrzenia się wirus grypy.

Wiązanie karboksylanu oseltamiwiru z białkami ludzkiego osocza jest znikome (około 3 %).

Biotransformacja

Oseltamiwir jest wydajnie przekształcany do karboksylanu oseltamiwiru przez esterazy znajdujące się przede wszystkim w wątrobie. W badaniach in vitro wykazano, że ani oseltamiwir, ani jego aktywny metabolit, nie są substratami ani inhibitorami głównych izoform cytochromu P450. W badaniach in vivo nie znaleziono żadnych koniugatów 2 fazy żadnego z tych dwóch związków.

Eliminacja

Wchłonięty oseltamiwir jest eliminowany przede wszystkim (> 90 %) poprzez przekształcenie do karboksylanu oseltamiwiru. Związek ten nie podlega dalszemu metabolizmowi i jest wydalany z moczem. Maksymalne stężenie karboksylanu oseltamiwiru w surowicy obniża się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym u większości badanych od 6 do 10 godzin. Aktywny metabolit jest eliminowany w całości poprzez wydzielanie nerkowe. Klirens nerkowy karboksylanu oseltamiwiru (18,8 l/h) przekracza wskaźnik przesączania kłębuszkowego (7,5 l/h), co wskazuje, że poza filtracją kłębkową zachodzi również wydzielanie kanalikowe. Poniżej 20 % znakowanej izotopowo dawki doustnej wydala się z kałem.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze: Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku do 16 lat. Farmakokinetyka wielokrotnych dawek była badana u małej liczby dzieci biorących udział w badaniu nad kliniczną skutecznością preparatu. Młodsze dzieci eliminowały zarówno prolek, jak i jego aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na karboksylan oseltamiwiru porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwiru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, jak u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym była u osób w podeszłym wieku (65 do 78 lat) o 25 do 35 % wyższa w porównaniu z dorosłymi w wieku poniżej 65 lat, otrzymującymi porównywalne dawki oseltamiwiru. Okresy półtrwania, obserwowane u osób w podeszłym wieku, były podobne jak u młodszych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na produkt leczniczy i tolerancji można stwierdzić, że u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Podawanie 100 mg fosforanu oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni pacjentom z różnego stopnia niewydolnością nerek wykazało, że ekspozycja na karboksylan oseltamiwiru jest odwrotnie proporcjonalna do upośledzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

Z badań in vitro wynika, że nie należy się spodziewać, by ekspozycja na oseltamiwir była znacząco zwiększona lub ekspozycja na jego aktywny metabolit znacząco zmniejszona u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Kobiety w ciąży

Zbiornicza analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że schemat dawkowania oseltamiwiru, opisany w punkcie 4.2, prowadzi do niższej (średnio o 30% dla wszystkich trymestrów) ekspozycji na aktywny metabolit u kobiet w ciąży w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży. Niższa przewidywalna ekspozycja pozostaje jednak na poziomie wyższym niż minimalne stężenie hamujące (wartości IC₉₅, IC – Inhibitory Concentration) i działa terapeutycznie na różne szczepy wirusa grypy. Istnieją ponadto dowody z badań obserwacyjnych wskazujące na korzyści, jakie ta populacja może odnieść ze stosowania oseltamiwiru w podanym schemacie dawkowania. Nie zaleca się zatem korekty dawek w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6).

6.3. PRZEDKLINICZNE DANE O BEZPIECZEŃSTWIE

Badania przedkliniczne zebrane na podstawie konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa, toksycznością powtarzanych dawek i genotoksycznością nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Wyniki konwencjonalnych badań na gryzoniach dotyczących karcynogenności wykazały zależną od dawki tendencję do zwiększenia częstości występowania niektórych nowotworów, typowych dla szczepu gryzoni użytego do badań. Rozważając zakresy ekspozycji stosowane w badaniach na gryzoniach i uwzględniając oczekiwaną ekspozycję u ludzi, wyniki te nie zmieniają współczynnika korzyść-ryzyko stosowania oseltamiwiru we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc. na dobę i do 500 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc. na dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc. na dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją niedziałającą niekorzystnie (500 mg/kg na dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20 % ekspozycji matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wynosiłoby odpowiednio około 0,01 mg na dobę i 0,3 mg na dobę.

W „maksymalizującym” teście na świnkach morskich wykazano zdolność oseltamiwiru do podrażnienia skóry. U około 50 % zwierząt poddanych działaniu nieprzetworzonej substancji aktywnej wystąpił rumień. Stwierdzono odwracalne podrażnienie oczu u królika.

Podczas gdy bardzo wysokie, pojedyncze, doustne dawki fosforanu oseltamiwiru aż do najwyższej dawki badanej (1310 mg/kg), nie powodowały reakcji niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Reakcje te obserwowano w przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano reakcji niepożądanych, również w przypadku leczenia przewlekłego (500 mg/kg mc. na dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

7. DANE FARMACEUTYCZNE

7.1. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K30
Krospowidon typ A
Magnezu stearynian

7.2. NIEZGODNOŚCI FARMACEUTYCZNE

Nie dotyczy.

7.3. OKRES WAŻNOŚCI

3 lata

7.4. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

7.5. RODZAJ I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tekturowe pudełko zawierające 10, 20 i 30 tabletek, pakowanych w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium po 10 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

7.6. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA I PRZYGOTOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO DO STOSOWANIA

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

8. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

9. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24700

10. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018.04.27

11. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2018.04.27