

04-05-10

ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению препарата
ТАМИФЛЮ® (TAMIFLU®)**

Регистрационный номер

Торговое название препарата

Тамифлю®

Международное непатентованное название

Осельтамивир

Химическое название

(3R,4R,5S)-4-ацетиламино-5-амино-3-(1-этилпропокси)-1-циклогексен-1-карбоновой кислоты этиловый эфир, фосфат

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

Одна капсула 30 мг содержит:

активное вещество:

осельтамивир 30 мг

(в виде осельтамивира фосфата 39.4 мг);

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, повидон К30, кроскармеллоза натрия, тальк, натрия стеарилфумарат;

оболочка капсулы: желатин, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171);

чернила для нанесения надписи на капсуле: этанол, шеллак, бутанол, титана диоксид (E171), лак алюминиевый на основе индигокармина, этанол денатурированный [спирт метилированный].

Одна капсула 45 мг содержит:

активное вещество:

осельтамивир 45 мг

(в виде осельтамивира фосфата 59.1 мг);

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, повидон К30, кроскармеллоза натрия, тальк, натрия стеарилфумарат;

оболочка капсулы: желатин, краситель железа оксид черный (E172), титана диоксид (E171);

чернила для нанесения надписи на капсуле: этанол, шеллак, бутанол, титана диоксид (E171), лак алюминиевый на основе индигокармина, этанол денатурированный [спирт метилированный].

Описание

Капсулы 30 мг

Твердые желатиновые капсулы, размер 4. Корпус и крышечка капсулы – светло-желтого цвета, непрозрачные. Содержимое капсул - порошок от белого до желтовато-белого цвета. На капсуле имеется надпись «ROCHE» (на корпусе) и «30 mg» (на крышечке) светло-синего цвета.

Капсулы 45 мг

Твердые желатиновые капсулы, размер 4. Корпус и крышечка капсулы - серого цвета, непрозрачные. Содержимое капсул - порошок от белого до желтовато-белого цвета. На капсуле имеется надпись «ROCHE» (на корпусе) и «45 mg» (на крышечке) светло-синего цвета.

Примечание: по истечении 5 лет хранения препарата могут наблюдаться признаки «старения» капсул, что может привести к их повышенной хрупкости или другим нарушениям физического состояния, которые не оказывают влияния на эффективность и безопасность препарата.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство

Код АТХ [J05AN02]

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия

Противовирусный препарат. Осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат, ОК) - эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В - фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме.

Тормозит рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма. Исследования клинических изолятов вируса гриппа показали, что концентрация ОК, необходимая для ингибирования нейраминидазы на 50% (IC⁵⁰), составляет 0.1-1.3 нМ для вируса гриппа А и 2.6 нМ для вируса гриппа В. Согласно данным опубликованных исследований медиана значений IC⁵⁰ для вируса гриппа В несколько выше и составляет 8.5 нМ.

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность Тамифлю® продемонстрирована в исследованиях экспериментального гриппа у человека и в исследованиях III фазы при инфекции гриппа, возникшей в естественных условиях. В проведенных исследованиях Тамифлю® не влиял на образование противогриппозных антител, в том числе на выработку антител в ответ на введение инактивированной вакцины против гриппа.

Исследования естественной гриппозной инфекции

В клинических исследованиях III фазы, проведенных в Северном полушарии в 1997-1998 годах во время сезонной инфекции гриппа, пациенты начинали получать Тамифлю® не позднее 40 ч после появления первых симптомов гриппозной инфекции. 97% пациентов были инфицированы вирусом гриппа А и 3% пациентов – вирусом гриппа В. Тамифлю® значительно сокращал период клинических проявлений гриппозной инфекции (на 32 ч). У пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа, принимавших Тамифлю®, тяжесть заболевания, выраженная как площадь под кривой для суммарного индекса симптомов, была на 38% меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Более того, у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний Тамифлю® снижал примерно на 50% частоту развития осложнений гриппа, требующих применения антибиотиков (бронхита, пневмонии, синусита, среднего отита). В этих клинических исследованиях III фазы были получены четкие доказательства эффективности препарата в отношении вторичных критериев эффективности, относящихся к антивирусной активности: Тамифлю® вызывал как укорочение времени выделения вируса из организма, так и уменьшение площади под

кривой «вирусные титры-время».

Данные, полученные в исследовании по терапии Тамифлю® у больных пожилого и старческого возраста, показывают, что прием Тамифлю® в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней сопровождался клинически значимым уменьшением медианы периода клинических проявлений гриппозной инфекции, аналогичным таковому у взрослых пациентов более молодого возраста, однако различия не достигли статистической значимости. В другом исследовании больные гриппом старше 13 лет, имевшие сопутствующие хронические заболевания сердечно-сосудистой и/или дыхательной систем, получали Тамифлю® в том же режиме дозирования или плацебо. Отличий в медиане периода до уменьшения клинических проявлений гриппозной инфекции в группах Тамифлю® и плацебо не было, однако период повышения температуры при приеме Тамифлю® сокращался примерно на 1 день. Доля пациентов, выделяющих вирус на 2-ой и 4-ый день, становилась значительно меньше. Профиль безопасности Тамифлю® у пациентов группы риска не отличался от такового в общей популяции взрослых пациентов.

Лечение гриппа у детей

У детей в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5.3 года), имевших лихорадку ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) и один из симптомов со стороны дыхательной системы (кашель или ринит) в период циркуляции вируса гриппа среди населения, было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. 67% пациентов были инфицированы вирусом гриппа А и 33% пациентов - вирусом гриппа В. Препарат Тамифлю® (при приеме не позднее 48 ч после появления первых симптомов гриппозной инфекции) значительно снижал продолжительность заболевания (на 35.8 ч) по сравнению с плацебо. Продолжительность заболевания определялась как время до купирования кашля, заложенности носа, исчезновения лихорадки, возвращения к обычной активности. В группе детей, получавших Тамифлю®, частота острого среднего отита снижалась на 40% по сравнению с группой плацебо. Выздоровление и возвращение к обычной активности наступало почти на 2 дня раньше у детей, получавших Тамифлю®, по сравнению с группой плацебо. В другом исследовании участвовали дети в возрасте 6-12 лет, страдающие бронхиальной астмой; 53.6% пациентов имели гриппозную инфекцию, подтвержденную серологически и/или в культуре. Медиана продолжительности заболевания в группе пациентов, получавших Тамифлю®, значительно не снижалась. Но к последнему 6-му дню терапии Тамифлю® объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ_1) повышался на 10.8% по сравнению с 4.7% у пациентов, получавших плацебо ($p=0.0148$).

Профилактика гриппа у взрослых и подростков

Профилактическая эффективность Тамифлю® при естественной гриппозной инфекции А и В была доказана в 3 отдельных клинических исследованиях III фазы.

В исследовании III фазы взрослые и подростки, которые были в контакте с больным членом семьи, начинали прием Тамифлю® в течение двух дней после возникновения симптомов гриппа у членов семьи и продолжали его в течение 7 дней, что достоверно уменьшало частоту случаев гриппа у контактировавших лиц на 92%.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у непривитых и в целом здоровых взрослых в возрасте 18-65 лет прием Тамифлю® во время эпидемии гриппа существенно снижал заболеваемость гриппом (на 76%). Участники этого исследования принимали препарат в течение 42 дней.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у лиц пожилого и старческого возраста, находившихся в домах для престарелых, 80% из которых были привиты перед сезоном, когда проводилось исследование, Тамифлю® достоверно снижал заболеваемость гриппом на 92%. В том же исследовании Тамифлю® достоверно (на 86%) уменьшал частоту осложнений гриппа: бронхита, пневмонии, синусита. Участники данного исследования принимали препарат в течение 42 дней.

Во всех трех клинических исследованиях на фоне приема Тамифлю® гриппом заболели

около 1% пациентов.

В этих клинических исследованиях Тамифлю® также значительно уменьшал частоту выделения вируса и предотвращал передачу вируса от одного члена семьи к другому.

Профилактика гриппа у детей

Профилактическая эффективность Тамифлю® при естественной гриппозной инфекции была продемонстрирована в исследовании у детей от 1 года до 12 лет после контакта с заболевшим членом семьи или с кем-то из постоянного окружения. Основным параметром эффективности в этом исследовании была частота лабораторно подтвержденной гриппозной инфекции. В исследовании у детей, получавших Тамифлю® /порошок для приготовления суспензии для приема внутрь/ в дозе от 30 до 75 мг 1 раз в день в течение 10 дней, и не выделявших вирус исходно, частота лабораторно подтвержденного гриппа уменьшилась до 4% (2/47) по сравнению с 21% (15/70) в группе плацебо.

Резистентность

При приеме Тамифлю® с целью постконтактной профилактики (7 дней), профилактики контактировавших в семье (10 дней) и сезонной профилактики (42 дня) случаев резистентности к препарату не отмечено.

Риск возникновения резистентности к препарату при использовании с целью лечения гриппа изучался всесторонне. По данным всех спонсированных Рош клинических исследований по терапии гриппозной инфекции при приеме Тамифлю® у взрослых пациентов/подростков была обнаружена резистентность к осельтамивиру в 0.32% случаев (4/1245) с помощью фенотипирования и в 0.4% случаев (5/1245) с помощью фенотипирования и генотипирования, а у детей от 1 года до 12 лет в 4.1% (19/464) и в 5.4% (25/464) случаев, соответственно. У всех пациентов наблюдалось временное носительство ОК- резистентного вируса. Это не влияло на элиминацию вируса и не вызывало ухудшения клинического состояния.

Было обнаружено несколько различных подтип-специфичных мутаций нейраминидазы вирусов в исследованиях *in vitro* или в литературных источниках. Степень снижения чувствительности зависела от типа мутации, так при мутации I222V в N1 чувствительность снижалась в 2 раза, а при R292K в N2 – в 30000 раз. Не было обнаружено мутаций, снижающих чувствительность нейраминидазы вируса гриппа типа В *in vitro*.

У пациентов, получавших терапию осельтамивиром, зарегистрированными мутациями нейраминидазы N1 (включая H5N1 вирусы), приводящими к резистентности/снижению чувствительности к ОК, были H274Y, N294S (1 случай), E119V (1 случай), R292K (1 случай), и мутациями нейраминидазы N2 - N294S (1 случай) и SASG245-248del (1 случай). В одном случае была обнаружена мутация G402S вируса гриппа В, выразившаяся в снижении чувствительности в 4 раза, и в одном случае – мутация D198N с 10-кратным снижением чувствительности у ребенка с иммунодефицитом.

Вирусы с резистентным генотипом нейраминидазы в различной степени отличаются по устойчивости от природного штамма. Вирусы с мутацией R292K в N2 у животных (мышей и хорьков) по инфекционности, патогенности и контагиозности значительно уступают вирусам с мутацией E119V в N2 и D198N в В и незначительно отличаются от «дикого» штамма. Вирусы с мутацией H274Y в N1 и N294S в N2 занимают промежуточное положение.

У пациентов, не получавших осельтамивир, обнаружены возникающие в природных условиях мутации вируса гриппа А/Н1N1, которые обладали сниженной чувствительностью к препарату *in vitro*. Степень снижения чувствительности к осельтамивиру и частота встречаемости подобных вирусов может отличаться в зависимости от сезона и региона.

Доклинические данные

Доклинические данные, полученные на основании стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, генотоксичности и хронической

токсичности, не выявили особой опасности для человека.

Канцерогенность: результаты 3-х исследований по выявлению канцерогенного потенциала (двух 2-х летних исследований на крысах и мышах для осельтамивира и одного 6-ти месячного исследования на трансгенных мышах Tg:AC для активного метаболита) были отрицательными.

Мутагенность: стандартные генотоксические тесты для осельтамивира и активного метаболита были отрицательными.

Влияние на фертильность: осельтамивир в дозе 1500 мг/кг/сут не влиял на генеративную функцию самцов и самок крыс.

Тератогенность: в исследованиях по изучению тератогенности осельтамивира в дозе до 1500 мг/кг/сут (на крысах) и до 500 мг/кг/сут (на кроликах) влияния на эмбрио-фетальное развитие не обнаружено. В исследованиях по изучению антенатального и постнатального периодов развития у крыс при введении осельтамивира в дозе 1500 мг/кг/сут наблюдалось увеличение периода родов: предел безопасности между экспозицией для человека и максимальной не оказывающей эффекта дозой у крыс (500 мг/кг/сут) для осельтамивира выше в 480 раз, а для его активного метаболита - в 44 раза. Экспозиция у плода составляла 15-20% от таковой у матери.

Прочее: осельтамивир и активный метаболит проникают в молоко лактирующих крыс.

Примерно у 50% протестированных морских свинок при введении максимальных доз активной субстанции осельтамивира наблюдалась сенсбилизация кожи в виде эритемы. Также выявлено обратимое раздражение глаз у кроликов.

В то время как очень высокие пероральные однократные дозы (657 мг/кг и выше) осельтамивира фосфата не оказывали влияния на взрослых крыс, данные дозы оказывали токсическое действие на незрелых 7-дневных детенышей крыс, в том числе приводили к гибели животных. Нежелательных эффектов не наблюдалось при хроническом введении в дозе 500 мг/кг/сут с 7 по 21 день постнатального периода.

Фармакокинетика

Всасывание

Осельтамивира фосфат легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и в высокой степени превращается в активный метаболит под действием печеночных и кишечных эстераз. Концентрации активного метаболита в плазме определяются в пределах 30 мин, время достижения максимальной концентрации 2-3 ч, и более чем в 20 раз превышают концентрации пролекарства. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5% - в виде исходного препарата.

Плазменные концентрации как пролекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Распределение

Объем распределения (V_{ss}) активного метаболита - 23 л.

По данным исследований, проведенных на животных, после приема внутрь осельтамивира фосфата его активный метаболит обнаруживался во всех основных очагах инфекции (легких, промывных водах бронхов, слизистой оболочке полости носа, среднем ухе и трахее) в концентрациях, обеспечивающих противовирусный эффект.

Связь активного метаболита с белками плазмы - 3%. Связь пролекарства с белками плазмы - 42%, что недостаточно, чтобы служить причиной существенных лекарственных взаимодействий.

Метаболизм

Осельтамивира фосфат в высокой степени превращается в активный метаболит под действием эстераз, находящихся преимущественно в печени. Ни осельтамивира фосфат, ни активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450.

Выведение

Выводится (>90%) в виде активного метаболита преимущественно почками. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится почками (>99%) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Почечный клиренс (18.8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7.5 л/ч), что указывает на то, что препарат выводится еще и путем канальцевой секреции. Через кишечник выводится менее 20% принятого препарата. Период полувыведения активного метаболита 6-10 ч.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Больные с поражением почек

При применении Тамифлю® (100 мг два раза в сутки в течение 5 дней) у больных с различной степенью поражения почек площадь под кривой «концентрация активного метаболита в плазме – время» (AUC) обратно пропорциональна снижению функции почек.

Лечение

Больным с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу Тамифлю® следует уменьшить до 75 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Рекомендации по дозированию у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе или хроническом перитонеальном диализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, и для больных с клиренсом креатинина <10 мл/мин отсутствуют.

Профилактика

Больным с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу Тамифлю® до 75 мг через день; или капсулы 30 мг ежедневно или 30 мг суспензии ежедневно. Рекомендации по дозированию у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе или хроническом перитонеальном диализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, и для больных с клиренсом креатинина <10 мл/мин отсутствуют.

Больные с поражением печени

Полученные *in vitro* и в исследованиях на животных данные об отсутствии значительного повышения AUC осельтамивира фосфата при нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести были подтверждены и в клинических исследованиях (см. раздел «Дозирование в особых случаях»). Безопасность и фармакокинетика осельтамивира фосфата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Больные пожилого и старческого возраста

У больных пожилого и старческого возраста (65-78 лет) экспозиция активного метаболита в равновесном состоянии на 25-35% выше, чем у более молодых пациентов при назначении аналогичных доз Тамифлю®. Период полувыведения препарата у больных пожилого и старческого возраста существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. С учетом данных по экспозиции препарата и его переносимости больными пожилого и старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

Дети

Фармакокинетику Тамифлю® изучали у детей от 1 до 16 лет в фармакокинетическом исследовании с однократным приемом препарата и в клиническом исследовании по изучению многократного приема препарата у небольшого числа детей в возрасте 3-12 лет. У детей младшего возраста выведение пролекарства и активного метаболита происходит быстрее, чем у взрослых, что приводит к более низким AUC по отношению к конкретной дозе. Прием препарата в дозе 2 мг/кг обеспечивает такую же AUC осельтамивира карбоксилата, какая достигается у взрослых после однократного приема капсулы с 75 мг препарата (что эквивалентно примерно 1 мг/кг). Фармакокинетика осельтамивира у детей старше 12 лет такая же, как у взрослых.

Показания

Лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.

Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных).

Профилактика гриппа у детей старше 1 года.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к осельтамивиру фосфату или любому компоненту препарата.

Хроническая почечная недостаточность (постоянный гемодиализ, хронический перитонеальный диализ, клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин).

С осторожностью

Беременность, период кормления грудью.

Беременность и период кормления грудью

Беременность - категория В (по классификации FDA)

В исследованиях по изучению репродуктивной токсичности на животных (крысы, кролики) тератогенного эффекта не наблюдалось. В исследованиях на крысах не обнаружено отрицательного воздействия осельтамивира на фертильность. Экспозиция у плода составляла 15-20% от таковой у матери.

Во время доклинических исследований осельтамивир и активный метаболит проникали в молоко лактирующих крыс. Происходит ли экскреция осельтамивира или активного метаболита с молоком у человека - неизвестно, но их количество в грудном молоке может составлять 0.01 мг/сутки и 0.3 мг/сутки, соответственно.

Так как данных по применению препарата у беременных женщин недостаточно, Тамифлю® следует назначать во время беременности или кормящим матерям только в том случае, если возможные преимущества от его применения для матери превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды или независимо от приема пищи. Переносимость препарата можно улучшить, если принимать его во время еды.

Взрослые, подростки или дети, которые не могут проглотить капсулу, также могут получать лечение Тамифлю® в лекарственной форме «порошок для приготовления суспензии для приема внутрь».

В случаях, когда Тамифлю® в лекарственной форме «порошок для приготовления суспензии для приема внутрь» отсутствует, или при наличии признаков «старения» капсул, необходимо открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (шоколадный сироп с нормальным содержанием сахара или без содержания сахара, мед, светло-коричневый сахар или столовый сахар, растворенный в воде, сладкий десерт, сгущенное молоко с сахаром, яблочное пюре или йогурт) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления. Подробные рекомендации даны в разделе «*Экстемпоральное приготовление суспензии Тамифлю®*».

Стандартный режим дозирования

Лечение

Прием препарата необходимо начинать не позднее 2 суток с момента развития симптомов заболевания.

Взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет

По 75 мг (одна капсула 30 мг + одна капсула 45 мг) 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сутки не приводит к усилению эффекта.

Дети с массой тела >40 кг или в возрасте ≥ 8 лет

Дети, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая одну капсулу 30 мг + одну капсулу 45 мг 2 раза в сутки.

Дети в возрасте ≥ 1 года

Рекомендованный режим дозирования Тамифлю® капсулы 30 и 45 мг или экстенпорально приготовленной суспензии:

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 5 дней
≤ 15 кг	30 мг два раза в сутки
$>15-23$ кг	45 мг два раза в сутки
$>23-40$ кг	60 мг два раза в сутки
>40 кг	75 мг два раза в сутки

Профилактика

Прием препарата нужно начинать не позднее 2 суток после контакта с больными.

Взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет

По 75 мг (одна капсула 30 мг + одна капсула 45 мг) 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с больным. Во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата.

Дети с массой тела >40 кг или в возрасте ≥ 8 лет

Дети, которые могут проглатывать капсулы, также могут получать профилактическую терапию, принимая по одной капсуле 30 мг + одну капсулу 45 мг 1 раз в сутки.

Дети в возрасте ≥ 1 года

Рекомендованный режим дозирования Тамифлю® капсулы 30 и 45 мг или экстенпорально приготовленной суспензии:

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 10 дней
≤ 15 кг	30 мг 1 раз в сутки
$>15-23$ кг	45 мг 1 раз в сутки
$>23-40$ кг	60 мг 1 раз в сутки
>40 кг	75 мг 1 раз в сутки

Дозирование в особых случаях

Больные с поражением почек

Лечение

Больным с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу Тамифлю® следует уменьшить

до 75 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Рекомендации по дозированию у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе или хроническом перитонеальном диализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, и для больных с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин отсутствуют.

Профилактика

Больным с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекции дозы не требуется. У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу Тамифлю® до 75 мг через день или 30 мг ежедневно. Рекомендации по дозированию у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе или хроническом перитонеальном диализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, и для больных с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин отсутствуют.

Больные с поражением печени

Коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. Безопасность и фармакокинетика Тамифлю® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

Больные пожилого и старческого возраста

Коррекции дозы для профилактики или лечения гриппа не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность Тамифлю® у детей до 1 года не установлены. Не следует назначать Тамифлю® детям до 1 года (см. разделы «Фармакокинетика в особых группах пациентов» и «Доклинические данные»).

Экстемпоральное приготовление суспензии Тамифлю®

В случаях, когда у взрослых, подростков и детей существует проблема с проглатыванием капсул, а Тамифлю® в лекарственной форме «порошок для приготовления суспензии для приема внутрь» отсутствует или при наличии признаков «старения» капсул, необходимо открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (см. выше) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления.

Для правильного дозирования необходимо следовать следующим инструкциям:

1. Определить необходимое количество капсул Тамифлю®, требующееся для приготовления смеси:

Масса тела*	Количество капсул Тамифлю® для обеспечения рекомендованной дозы с целью лечения в течение 5 дней	Количество капсул Тамифлю® для обеспечения рекомендованной дозы с целью профилактики
≤ 15 кг	1 капсула 30 мг 2 раза в сутки	1 капсула 30 мг 1 раз в сутки
$>15-23$ кг	1 капсула 45 мг 2 раза в сутки	1 капсула 45 мг 1 раз в сутки
$>23-40$ кг	2 капсулы 30 мг 2 раза в сутки	2 капсулы 30 мг 1 раз в сутки

* Дети с массой тела >40 кг и взрослые могут получать Тамифлю®, используя для приготовления смеси одну капсулу 45 мг + одну капсулу 30 мг 2 раза в сутки для лечения или 1 раз в сутки для профилактики

2. Убедитесь, что используется правильная доза препарата (в соответствии с вышеприведенной таблицей). Держа одну/или несколько капсул Тамифлю® над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть одну/или несколько капсул и высыпать порошок в емкость.

4. Тщательно перемешать смесь и выпить ее сразу же после приготовления. Если в

емкости осталось небольшое количество смеси, то следует ополоснуть емкость небольшим количеством воды и выпить оставшуюся смесь.

Повторяйте данную процедуру перед каждым приемом препарата.

Побочное действие

Клинические исследования по лечению гриппа у взрослых

Самыми частыми нежелательными явлениями у 2107 пациентов (включая пациентов, получавших Тамифлю® по 75 мг 2 раза в сутки и 150 мг 2 раза в сутки, плацебо) в исследованиях III фазы были тошнота и рвота. Они носили транзиторный характер, возникали, как правило, после приема первой дозы и в большинстве случаев не требовали отмены препарата. При приеме рекомендованной дозы (75 мг 2 раза в сутки) причиной выбывания из исследования у трех пациентов была тошнота и у трех пациентов - рвота. В исследованиях III фазы у взрослых частота некоторых нежелательных явлений при лечении Тамифлю® была выше, чем при приеме плацебо. Нежелательные явления, возникавшие наиболее часто при приеме рекомендованной дозы при лечении или профилактике, представлены в таблице 1. Она включает взрослых пациентов молодого возраста без сопутствующей патологии и больных группы риска, т.е. пациентов с высоким риском развития осложнений гриппа (пациентов пожилого и старческого возраста, пациентов с хроническими заболеваниями сердца или органов дыхания). При лечении Тамифлю® с частотой ?1% или чаще, чем при приеме плацебо, отмечались (вне зависимости от причинной связи с исследуемым препаратом) тошнота, рвота, боли в животе и головная боль.

Таблица 1. Наиболее частые нежелательные явления, отмеченные в исследованиях по лечению и профилактике естественной гриппозной инфекции.

Нежелательные явления	Лечение*		Профилактика	
	Плацебо N=1050	Осельтамивир 75 мг 2 раза/сут N=1057	Плацебо N=1434	Осельтамивир 75 мг 1 раз/сут N=1480
Тошнота (без рвоты)	71 (6.8%)	113 (10.7%)	56 (3.9%)	104 (7.0%)
Рвота	32 (3.0%)	85 (8.0%)	15 (1.0%)	31 (2.1%)
Диарея	84 (8.0%)	58 (5.5%)	38 (2.6%)	48 (3.2%)
Бронхит	52 (5.0%)	39 (3.7%)	17 (1.2%)	11 (0.7%)
Боль в животе	21 (2.0%)	23 (2.2%)	23 (1.6%)	30 (2.0%)
Головокружение	31 (3.0%)	20 (1.9%)	21 (1.5%)	24 (1.6%)
Головная боль	16 (1.5%)	17 (1.6%)	251 (17.5%)	298 (20.1%)
Нарушения сна	10 (1.0%)	11 (1.0%)	14 (1.0%)	18 (1.2%)
Кашель	12 (1.1%)	10 (0.9%)	86 (6.0%)	83 (5.6%)
Системное головокружение	6 (0.6%)	9 (0.9%)	3 (0.2%)	4 (0.3%)
Слабость	7 (0.7%)	8 (0.8%)	107 (7.5%)	117 (7.9%)

* Включены нежелательные явления, наиболее часто зарегистрированные в исследованиях по лечению осельтамивиром (75 мг 2 раза в сутки); явления расположены в нисходящем порядке в зависимости от частоты возникновения в данной группе.

В исследованиях по лечению гриппа профиль нежелательных явлений у больных группы риска развития осложнений гриппа был в целом таким же, как у взрослых пациентов молодого возраста без сопутствующих заболеваний.

Исследования по профилактике

В исследованиях III фазы по профилактике гриппа участвовали в общей сложности 3434 добровольца (подростки, взрослые без сопутствующих заболеваний и лица пожилого и старческого возраста), 1480 из которых получали рекомендованную дозу препарата (75 мг 1 раз в сутки) в течение 6 недель. Несмотря на большую продолжительность приема препарата, профиль нежелательных явлений был очень близок к таковому в исследованиях по лечению (таблица 1). У пациентов, принимавших Тамифлю® для профилактики несколько чаще, чем в группе плацебо, и чаще, чем в исследованиях по терапии, отмечались боли различной локализации, ринорея, диспепсия и инфекции верхних дыхательных путей. Однако, различия в частоте этих нежелательных явлений между группами Тамифлю® и плацебо составили менее 1%. Профиль безопасности у 942 пациентов пожилого и старческого возраста, получавших Тамифлю® и плацебо, клинически не отличался от такового у лиц более молодого возраста.

Исследования по лечению у детей

В исследованиях III фазы по лечению гриппа участвовали в общей сложности 1032 ребенка в возрасте 1-12 лет (включая 698 детей без сопутствующих заболеваний в возрасте 1-12 лет и 334 пациента с бронхиальной астмой в возрасте 6-12 лет). 515 пациентов получали лечение Тамифлю® в виде суспензии.

Нежелательные явления, возникавшие более чем у 1% детей, представлены в таблице 2. Самым частым нежелательным явлением была рвота. Другими явлениями, наиболее часто встречавшимися в группе Тамифлю®, были боль в животе, носовое кровотечение, нарушения со стороны органа слуха, конъюнктивит. Данные явления возникали внезапно, прекращались самостоятельно, несмотря на продолжение лечения, и в подавляющем большинстве случаев не послужили причиной прекращения лечения.

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные явления, отмеченные в исследованиях по лечению и профилактике естественной гриппозной инфекции, у детей в возрасте 1-12 лет. Нежелательные явления, возникавшие в исследованиях III фазы у >1% детей при лечении естественной приобретенной гриппозной инфекции.

Нежелательные явления	Лечение ^а		Лечение ^б	Профилактика ^в
	Плацебо N=517	Осельтамивир 2 мг/кг 2 раза/сут N=515	Осельтамивир Стандартная доза ^с N=158	Осельтамивир Стандартная доза ^с N=99
Рвота	48 (9.3%)	77 (15.0%)	31 (19.6%)	10 (10.1%)
Диарея	55 (10.6%)	49 (9.5%)	5 (3.2%)	1 (1.0%)
Средний отит	58 (11.2%)	45 (8.7%)	2 (1.3%)	2 (2.0%)

Боль в животе	20 (3.9%)	24 (4.7%)	3 (1.9%)	3 (3.0%)
Астма (включая обострение)	19 (3.7%)	18 (3.5%)	-	1 (1.0%)
Тошнота	22 (4.3%)	17 (3.3%)	10 (6.3%)	4 (4.0%)
Носовое кровотечение	14 (2.5%)	16 (3.1%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)
Пневмония	17 (3.3%)	10 (1.9%)	-	-
Нарушения со стороны органа слуха	6 (1.2%)	9 (1.7%)	-	-
Синусит	13 (2.5%)	9 (1.7%)	-	-
Бронхит	11 (2.1%)	8 (1.6%)	3 (1.9%)	-
Конъюнктивит	2 (0.4%)	5 (1.0%)	-	-
Дерматит	10 (1.9%)	5 (1.0%)	1 (0.6%)	-
Лимфоаденопатия	8 (1.5%)	5 (1.0%)	1 (0.6%)	-
Повреждение барабанной перепонки	6 (1.2%)	5 (1.0%)	-	-

^a Объединенные данные из клинических исследований III фазы по лечению Тамифлю® естественной гриппозной инфекции.

^b Неконтролируемые исследования по сравнению лечения Тамифлю® в режиме дозирования 2 раза в сутки в течение 5 дней и профилактики Тамифлю® 1 раз в сутки в течение 10 дней.

^c Стандартная доза – доза в зависимости от возраста (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Включены все нежелательные явления, зарегистрированные в исследованиях по лечению осельтамивиром (75 мг 2 раза в сутки) с частотой $\geq 1\%$.

Исследования по профилактике у детей

В исследовании после контакта с заболевшим членом семьи или с кем-то из постоянного окружения принимали участие дети в возрасте 1-12 лет (222 и 134 пациента, соответственно). Самыми частыми нежелательными явлениями были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно рвота. Тамифлю® хорошо переносился в этом исследовании, зарегистрированные симптомы соответствовали встречавшимся ранее (таблица 2).

Постмаркетинговое наблюдение

Для оценки частоты нежелательных эффектов используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и частота не известна (по имеющимся данным частоту определить нельзя).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: редко - реакции гиперчувствительности: дерматит, кожная сыпь, экзема, крапивница; очень редко - мультиформная эксудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз; редко - анафилактические и анафилактоидные реакции, отек

Квинке.

Со стороны печени: очень редко – гепатит, увеличение активности печеночных ферментов у пациентов с гриппоподобными симптомами, получавших Тамифлю®.

Со стороны нервно-психической сферы: у пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших Тамифлю® с целью лечения гриппа, были зарегистрированы судороги и делирий (включая такие симптомы, как нарушение сознания, дезориентация во времени и пространстве, аномальное поведение, бред, галлюцинации, возбуждение, тревога, ночные кошмары). Эти случаи редко сопровождались опасными для жизни действиями. Роль Тамифлю® в развитии этих явлений неизвестна. Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших Тамифлю®.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко наблюдались случаи желудочно-кишечных кровотечений после приема Тамифлю® (в частности, нельзя исключить связь между явлениями геморрагического колита и приемом Тамифлю®, поскольку указанные явления исчезали как после выздоровления пациента от гриппа, так и после отмены препарата).

Со стороны органа зрения: нарушение зрения (частота не известна).

Со стороны сердца: сердечная аритмия (частота не известна).

Передозировка

В настоящее время случаев передозировки не описано. При приеме разовых доз Тамифлю® до 1000 мг наблюдались тошнота и/или рвота. Поэтому предполагаемыми симптомами острой передозировки могут быть тошнота и/или рвота. Также возможно возникновение головокружения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны по данным фармакологических и фармакокинетических исследований.

Осельтамивира фосфат в высокой степени превращается в активный метаболит под действием эстераз, в основном расположенных в печени. Лекарственные взаимодействия, обусловленные конкуренцией за связывание с активными центрами эстераз, в литературных источниках широко не представлены. Низкая степень связывания осельтамивира и активного метаболита с белками плазмы не дают оснований предполагать наличие взаимодействий, связанных с вытеснением лекарственных средств из связи с белками.

Исследования *in vitro* показывают, что ни осельтамивира фосфат, ни его активный метаболит не являются предпочтительным субстратом для полифункциональных оксидаз системы цитохрома P450 или для глюкуронилтрансфераз (см. раздел «Фармакокинетика»). Оснований для взаимодействия с пероральными контрацептивами нет.

Циметидин, неспецифический ингибитор изоферментов системы цитохрома P450 и конкурирующий в процессе канальцевой секреции с препаратами щелочного типа и катионами, не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита.

Маловероятны клинически значимые межлекарственные взаимодействия, связанные с конкуренцией за канальцевую секрецию, принимая во внимание резерв безопасности для большинства подобных препаратов, пути выведения активного метаболита осельтамивира (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция), а также выводящую способность каждого из путей.

Пробенецид приводит к увеличению AUC активного метаболита осельтамивира примерно в 2 раза (за счет снижения активной канальцевой секреции в почках). Однако коррекции

дозы при одновременном применении с пробенецидом не требуется, учитывая резерв безопасности активного метаболита.

Одновременный прием с амоксициллином не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его компонентов, демонстрируя слабую конкуренцию за выведение путем анионной канальцевой секреции.

Одновременный прием с парацетамолом не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита или парацетамола.

Фармакокинетических взаимодействий между осельтамивиром, его основным метаболитом не обнаружено при одновременном приеме с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином или антацидными средствами (магния и алюминия гидроксид, кальция карбонат).

В клинических исследованиях III фазы Тамифлю® назначали с часто применяемыми препаратами, такими как ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуметиазид), антибиотики (пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин, циметидин), бета-адреноблокаторы (пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиаты (кодеин), кортикостероиды, ингаляционные бронхолитики и ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол). Изменений характера или частоты нежелательных явлений при этом не наблюдалось.

Особые указания

У пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших Тамифлю® с целью лечения гриппа, были зарегистрированы судороги и делирий-подобные психоневрологические нарушения. Эти случаи редко сопровождались опасными для жизни действиями. Роль Тамифлю® в развитии этих явлений неизвестна. Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших Тамифлю®.

Рекомендуется тщательное наблюдение за поведением пациентов, особенно детей и подростков, с целью выявления признаков аномального поведения.

Данных по эффективности Тамифлю® при любых заболеваниях, вызванных другими возбудителями, кроме вирусов гриппа А и В, нет.

При лечении и профилактике гриппа у больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин требуется коррекция дозы. Рекомендации по коррекции дозы у больных, получающих гемодиализ или перитонеальный диализ, и у пациентов с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин отсутствуют.

Не следует назначать Тамифлю® детям младше 1 года.

Форма выпуска и упаковка

Капсулы 30 мг и 45 мг

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер), изготовленную из триплекса (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. 1 блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

7 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения и производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:

107031, Трубная площадь, д. 2

Тел. +7 (495) 229 29 99 , факс: +7 (495) 229 79 99

Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации,

безопасности и обеспечения качества ЛС

Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария