

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ТАМИФЛЮ® (TAMIFLU®)

Регистрационный номер
ЛС-000550

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
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Состав
Один грамм порошка для приготовления суспензии для приема внутрь содержит:
активное вещество:

осельтамивир* 30 мг
(в виде осельтамивира фосфата 39.4 мг);

вспомогательные вещества: сорбитол, титана диоксид, натрия бензоат, камедь ксантановая, натрия дигидроцитрат, натрия сахаринат, ароматизатор Пермасил 11900-31 Тутти Фрутти.

*Приготовленная суспензия содержит осельтамивира 12 мг/1 мл.

Описание
Мелкий гранулированный порошок от белого до светло-желтого цвета, с фруктовым запахом, иногда скомковавшийся.
После восстановления образует непрозрачную суспензию от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусное средство
Код АТХ [J05AH02]

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 (ОФВ₁) 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 B *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 B, 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 B 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 A/H1N1, 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 осельтамивира 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.

Желательно, чтобы приготовлением суспензии занимался фармацевт или провизор.

Приготовление суспензии:

1. Осторожно несколько раз постучать пальцем по закрытому флакону с тем, чтобы порошок распределился на дне флакона.
2. Отмерить 52 мл воды, используя мерный стаканчик, заполняя его до указанного уровня.
3. Добавить 52 мл воды во флакон, закрыть колпачком и хорошо встряхивать в течение 15 секунд.
4. Снять колпачок и вставить в горлышко флакона адаптер.
5. Плотно завинтить флакон колпачком для обеспечения правильного расположения адаптера.

На этикетке флакона следует указать дату окончания срока годности приготовленной суспензии. Перед применением флакон с приготовленной суспензией необходимо взбалтывать. Для дозировки суспензии прилагается дозирующий шприц с метками, указывающими уровни доз 30 мг, 45 мг и 60 мг (см. раздел «Форма выпуска и упаковка»).

В случаях, когда Тамифлю® в лекарственной форме «порошок для приготовления суспензии для приема внутрь» отсутствует, допускается применение капсул. Подробные рекомендации даны в инструкциях по медицинскому применению Тамифлю® капсулы 30 мг, 45 мг, 75 мг 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, дети с массой тела > 40 кг или в возрасте ≥ 8 лет
По 75 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сутки не приводит к усилению эффекта.

Дети в возрасте ≥ 1 года

Рекомендованный режим дозирования Тамифлю®:

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

Для дозирования суспензии использовать прилагающийся шприц с метками 30 мг, 45 мг и 60 мг. Необходимое количество суспензии отобрать из флакона дозирующим шприцем, перенести в мерный стаканчик и принимать внутрь.

Профилактика

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

Взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет, дети с массой тела > 40 кг или в возрасте ≥ 8 лет

По 75 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 в возрасте ≥ 1 года

Рекомендованный режим дозирования Тамифлю®:

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

Для дозирования суспензии использовать прилагающийся шприц с метками 30 мг, 45 мг и 60 мг. Необходимое количество суспензии отобрать из флакона дозирующим шприцем, перенести в мерный стаканчик и принимать внутрь.

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 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

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»).

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 $\geq 1\%$ 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 встречающимися 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 ^a		Лечение ^b	Профилактика ^b
	Плацебо N=517	Осельтамивир 2 мг/кг 2 раза/сут N=515	Осельтамивир Стандартная доза ^c N=158	Осельтамивир Стандартная доза ^c 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%)	-
Лимфаденопатия	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.

В одном флаконе Тамифлю® (30 г порошка для приготовления суспензии для приема внутрь) содержится 25.713 г сорбитола. При приеме 45 мг Тамифлю® 2 раза в сутки в организм поступает 2.6 г сорбитола, что превышает дневную норму сорбитола для пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

Не следует назначать Тамифлю® детям младше 1 года.

Форма выпуска и упаковка

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/1 мл

По 30 г порошка во флакон светозащитного стекла гидrolитического типа III (Евр.Фарм.), укупоренный завинчивающейся пластиковой крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия и защиту от вскрытия флакона детьми. Способ открывания флакона приведен на крышке в виде схемы.

1 флакон вместе с пластиковым адаптером и пластиковым дозирующим шприцем (помещенными в герметичную упаковку из пленки полиэтиленовой и бумаги ламинированной), мерным стаканчиком и инструкцией по применению помещают в картонную пачку с перегородкой.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

После приготовления суспензию хранить при температуре 2-8°C в течение 17 дней или при температуре не выше 25°C в течение 10 дней.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

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

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

Роттендорф Фарма ГмбХ, Остенфельдер штрассе 51-61, 59320 Эннигерлох, Германия
Rottendorf Pharma GmbH, Ostfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош
Лтд.:*

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99

факс (495) 229 79 99