

ИНСТРУКЦИЯ**по медицинскому применению препарата****ТАМИФЛЮ
(TAMIFLU®)****Регистрационный номер:**

П N 012090/01 (капсулы)
ЛС-000550 (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь)

Торговое название препарата

ТАМИФЛЮ (TAMIFLU®)

Международное непатентованное название

Осельтамивир (Oseltamivir)

Химическое название

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

Лекарственная форма

Капсулы
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Состав

Одна капсула содержит **активное вещество** осельтамивир 75 мг (в виде осельтамивира фосфата 98,5 мг) **вспомогательные вещества** крахмал прежелатинизированный, повидон К30, кроскармеллоза натрия, тальк, натрия стеарил фумарат **оболочка капсулы** корпус – желатин, краситель железа оксид черный, титана диоксид, крышечка – желатин, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, титана диоксид

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, ксантановая смола, моносодовый цитрат, натрия сахарин, пермасил 11900-31 Тутти Фрутти
*Порошок после разведения в воде содержит осельтамивира 12 мг/мл

Описание

Капсулы
Твердые желатиновые капсулы, размер 2 Корпус – серый, непрозрачный, крышечка – светло-желтая, непрозрачная. Содержимое капсул – порошок от белого до желтоватого цвета. На капсуле имеется надпись «ROCHE» (на корпусе) и «75 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.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Гранулы, от белого до светло-желтого цвета, с фруктовым запахом, допускается комкование. После восстановления образует непрозрачную суспензию от белого до светло-желтого цвета (во флакон прибавляют около 52 мл воды и энергично встряхивают в течение 15 секунд).

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное средство
Код АТХ [J05AN02]

Фармакологическое действие**Фармакодинамика****Механизм действия**

Противовирусный препарат Осельтамивира фосфат является про-лекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) 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. Тамифлю значительно сокращает период клинических проявлений гриппозной инфекции, уменьшает их тяжесть и снижает частоту развития осложнений гриппа, требующих применения антибиотиков (бронхита, пневмонии, синусита, среднего отита), укорачивает период выздоровления.

Фармакокинетика в особых группах**Больные с поражением почек**

При назначении Тамифлю больным с различной степенью поражения почек площади под кривой «концентрации активного метаболита в плазме – время» (AUC) обратно пропорциональны снижению функции почек.

Больные с поражением печени

In vitro у пациентов с печеночной патологией не отмечено ни значительного повышения AUC осельтамивира фосфата, ни снижения AUC активного метаболита.

Больные старческого возраста

У больных 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 пожилых существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. Больным старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

Дети

У детей младшего возраста выведение про-лекарства 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
Категория В

Во время доклинических исследований осельтамивир и активный метаболит проникал в молоко лактирующих крыс. Проникает 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 превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

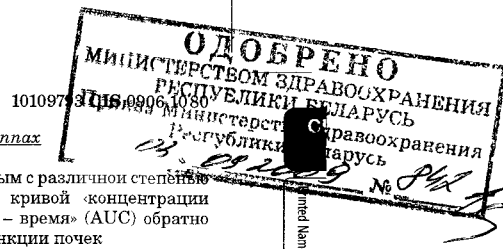
Способ применения и дозы

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

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. «Форма выпуска и упаковка»).

В случаях, когда у взрослых, подростков ≥ 12 лет и детей с массой тела > 40 кг или ≥ 8 лет существует проблема с проглатыванием капсул, 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 крем, ванильный сахар).



Printed Name

Printed Name

Printed Name

Font-size: U-Title: 8,25 Pkt
Font-size: Labeltext: 7,25 Pkt

Abzug





синусита, среднего отита), укорачивает время выделения вируса из организма и уменьшает площадь под кривой «вирусные титры-время»

У детей в возрасте 1–12 лет Тамифлю значительно снижает продолжительность заболевания (на 35,8 ч), частоту острого среднего отита. Выздоровление и возвращение к обычной активности наступает почти на 2 дня раньше.

При приеме с целью профилактики Тамифлю достоверно (на 92%) снижает заболеваемость гриппом среди контактировавших лиц, на 76% – частоту клинически установленного гриппа во время вспышки заболевания, уменьшает частоту выделения вируса и предотвращает передачу вируса от одного члена семьи к другому.

У детей от 1 года до 12 лет профилактический прием Тамифлю снижает частоту лабораторно подтвержденного гриппа с 24% до 4%.

Тамифлю не влияет на образование противогриппозных антител, в том числе на выработку антител в ответ на введение инактивированной вакцины против гриппа.

Резистентность

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

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 ОС-резистентного вируса. Это не влияло на элиминацию вируса.

Было обнаружено несколько различных подтип-специфичных мутаций нейраминидазы вирусов. Степень снижения чувствительности зависела от типа мутации, так при мутации I222V в N1 чувствительность снижалась в 2 раза, а при R292K в N2 – в 30,000 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 ОС, 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 природного штамма. Вирусы с мутацией H274Y в N1 и N294S в N2 занимают промежуточное положение.

Фармакокинетика

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 про-лекарства. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5% – в виде исходного препарата. Плазменные концентрации как про-лекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Объем распределения (V_{ss}) активного метаболита 23 л. После приема внутрь осельтамивира фосфата его активный метаболит обнаруживался в легких, промытых водах бронхов, слизистой оболочке полости носа, среднем ухе и трахее в концентрациях, обеспечивающих противовирусный эффект.

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

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

Выводится (>90%), в виде активного метаболита преимущественно почками. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится с мочой (>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. С калом выводится менее 20% принятого препарата. Период полувыведения активного метаболита 6–10 ч.

дуга. Шкала (шкалы) 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.

Стандартный режим дозирования

Лечение

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

Взрослые и подростки ≥ 12 лет

По 75 мг (капсулы или суспензия) 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сутки не приводит к усилению эффекта.

Дети > 40 кг или ≥ 8 лет

Дети, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по одной капсуле 75 мг 2 раза в сутки, в качестве альтернативы к рекомендованной дозе Тамифлю суспензии (см ниже).

Дети ≥ 1 года

Рекомендованный режим дозирования Тамифлю суспензии для приема внутрь

| Вес | 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

Взрослые и подростки ≥ 12 лет

По 75 мг 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с инфицированным. Прием препарата нужно начинать не позднее, чем в первые 2 дня после контакта. 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 > 40 кг

Дети, которые могут проглатывать капсулы, также могут получать профилактическую терапию, принимая по одной капсуле 75 мг 1 раз в сутки, в качестве альтернативы к рекомендованной дозе Тамифлю суспензии (см ниже).

Дети ≥ 1 года

Рекомендованный режим дозирования Тамифлю суспензии для приема внутрь

| Вес | 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 коррекция 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 коррекция 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

Коррекция 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 старческого возраста
Коррекция дозы для профилактики или лечения гриппа не требуется

Дети

Безопасность и эффективность Тамифлю у детей до 1 года не установлены

Побочное действие

Взрослые

Самые частые – тошнота и рвота (обычно после приема первой дозы, носят транзиторный характер и в большинстве случаев не требуют отмены препарата) Побочные действия ($\geq 1\%$) диарея, бронхит, боли в животе, головокружение, головная боль, кашель, нарушения сна, слабость Боли различной локализации, ринорея, диспепсия и инфекции верхних дыхательных путей

Дети

Самое частое – рвота Боль в животе, носовое кровотечение, нарушения со стороны органа слуха, конъюнктивит (возникали внезапно, прекращались, несмотря на продолжение лечения, и в подавляющем большинстве случаев не послужили причиной прекращения лечения), тошнота, диарея, астма (включая обострение), острый средний отит, пневмония, синусит, бронхит, дерматит, лимфоаденопатия

Постмаркетинговое наблюдение

Кожа и подкожная клетчатка редко – реакции гиперчувствительности дерматит, кожная сыпь, экзема, крапивница, очень редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, анафилактические и анафилактикоидные реакции, отек Квинке

Печень очень редко – гепатит, увеличение печеночных ферментов

Нервно психическая сфера 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 сопровождалась опасными для жизни действиями Роль Тамифлю в развитии этих явлений неизвестна Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших Тамифлю

Желудочно кишечный тракт редко наблюдались случаи желудочно-кишечных кровотечений в период лечения 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)

Передозировка

В настоящее время случаев передозировки не описано

Предполагаемые симптомы тошнота, рвота

Разовые дозы Тамифлю до 1000 мг переносились хорошо, за исключением тошноты и рвоты

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны

Лекарственные взаимодействия, обусловленные конкуренцией и связыванием с активными центрами эстераз, превращающих осельтамивира фосфат в активное вещество, не представлены Низкая степень связывания осельтамивира и активного метаболита с белками не дают оснований предполагать наличие взаимодействий, связанных с вытеснением лекарственных средств из связи с белками

In vitro осельтамивира фосфат и активный метаболит не являются предпочтительным субстратом для полифункциональных оксидаз системы цитохрома P450 или для глюкуронилтрансфераз (см «Фармакокинетика»)

Оснований для взаимодействия с пероральными контрацептивами нет

Циметидин, неспецифический ингибитор изоферментов системы цитохрома P450, *амоксциллин* и *парацетамол* не влияют на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита

Пробенецид приводит к увеличению AUC активного метаболита осельтамивира примерно в 2 раза, но коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом не требуется

При назначении Тамифлю вместе с ингибиторами АПФ (эналаприл, каптоприл), тиазидными диуретиками (бендрофлюазид), антибиотиками (пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторами H_2 -рецепторов к гистамину (ранитидин, циметидин), бета-блокаторами (пропранолол), ксантинами (теофиллин), симпатомиметиками (псевдоэфедрин), опиатами (кодеин), кортикостероидами, ингаляционными бронхолитиками и анальгетиками (аспирин, ибупрофен и парацетамол) изменений характера или частоты нежелательных явлений 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.

Во флаконе 30 г Тамифлю с порошком для приготовления суспензии содержится 25,713 г сорбитола. При приеме 45 мг Тамифлю 2 раза в сутки в организм поступает 2,6 г сорбитола. У пациентов с врожденной непереносимостью фруктозы это количество превышает дневную норму сорбитола.

Форма выпуска и упаковка

Капсулы 75 мг

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку (блистер), изготовленную из триплекса (ПВХ/ПЭ/ПВД/Х) и фольги алюминиевой.

1 блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл

30 г порошка для приготовления суспензии для приема внутрь во флакон коричневого стекла, укупоренного завинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль вскрытия и защиту от вскрытия детьми.

1 флакон вместе с дозирующим шприцем, мерным стаканчиком и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

Капсулы 7 лет

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 2 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Капсулы

При температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

При температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.

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

Не использовать суспензию по истечении срока хранения.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Ф Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

Капсулы
Ф Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария
Ф Хоффманн-Ля Рош Лтд,
произведено Сенекси САС, Франция

Юридический адрес производителя

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

Сенекси САС, ул Марселя и Жака Гоше,
д 52, 94120 Фонтеней-сью-Боа, Франция
Senexi SAS, 52 rue Marcel et Jacques
Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

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

