

Состав

действующее вещество: озельтамивир;

1 капсула содержит озельтамивира 75,00 мг в форме озельтамивира фосфата 98,50 мг;

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

оболочка капсулы:

крышечка: титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е172), желатин, печатная краска;

корпус: титана диоксид (Е 171), железа оксид черный (Е172), желатин, печатная краска.

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы № 2 с матовым корпусом серого цвета и матовой крышечкой светло-желтого цвета, с отражением ROCHЕ на корпусе и оттиском 75 mg на крышечке, нанесенных голубым цветом. Содержимое капсул - порошок от белого до желтовато-белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные средства прямого действия. Ингибиторы нейраминидазы. Озельтамивир. Код АТХ J05A H02.

Фармакодинамика

Озельтамивира фосфат является пропрепаратом активного метаболита (Озельтамивира карбоксилат). Активный метаболит является селективным ингибитором фермента нейраминидазы вирусов гриппа, представляет собой гликопротеин на поверхности вириона. Активность вирусного фермента нейраминидазы важна для проникновения вируса в неинфицированные клетки, высвобождение вновь вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшего распространения вируса в организме.

Осельтамивира карбоксилат ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа типов А и В *in vitro*. Осельтамивира фосфат подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vitro*. Осельтамивир при пероральном применении подавляет репликацию вирусов гриппа типов А и В и его патогенность на моделях гриппозной инфекции у животных *in vivo* при антивирусной экспозиции, достигалась у человека при применении дозы 75 мг дважды в сутки.

Антивирусная активность Осельтамивира была подтверждена в отношении вирусов гриппа типов А и В в экспериментальных исследованиях у здоровых добровольцев.

Значение IC 50 осельтамивира для фермента нейраминидазы клинических изолятов вирусов гриппа А колебались от 0,1 нмоль до 1,3 нмоль, а для вирусов гриппа В составили 2,6 нмоль. В опубликованных данных исследований отмечались высокие значения IC 50 для вирусов гриппа В с медианой 8,5 нмоль.

Резистентность к осельтамивиру

Клинические исследования. Риск появления вирусов гриппа с пониженной чувствительностью или выраженной резистентностью к осельтамивиру изучался в ходе клинических исследований. Развитие резистентности к осельтамивиру у вируса во время лечения наблюдался чаще у детей, чем у взрослых, варьируя от менее 1% у взрослых до 18% у младенцев в возрасте до 1 года. Дети-носители вируса, резистентного к осельтамивиру, в общем выделяли вирус в течение более длительного периода по сравнению с такими с нерезистентным вирусом. Однако вызванная лечением резистентность к осельтамивиру не влияла на ответ на лечение и не приводила к увеличению симптомов гриппа.

В общем более высокая частота резистентности к осельтамивиру наблюдалась у взрослых и подростков с ослабленным иммунитетом, получавших стандартную или двойную дозу осельтамивира в течение 10 дней [14,5% (10/69) в группе стандартной дозы и 2,7% (2/74) в группе двойной дозы] по сравнению с данными исследований с участием взрослых и подростков без других заболеваний, которые получали лечение осельтамивиром. Большинство взрослых пациентов, у которых развилась резистентность, были пациентами после трансплантации (8/10 пациентов в группе стандартной дозы и 2/2 пациентов в группе двойной дозы). Большинство пациентов с вирусом, резистентным к осельтамивиру, были инфицированы вирусом гриппа типа А и выделяли вирус в течение более длительного срока.

Частота резистентности к осельтамивиру у детей с ослабленным иммунитетом (≤ 12 лет), которые получали препарат Тамифлю в двух исследованиях, равнялась 20,7% (6/29). Из шести детей с ослабленным иммунитетом, у которых

наблюдалось развитие резистентности к озельтамивиру во время лечения, 3 пациента получали стандартную дозу и 3 пациента - высокую (двойную или тройную) дозу. Большинство из них имели острый лимфоидный лейкоз и возраст ≤ 5 лет.

Частота развития резистентности к озельтамивиру в клинических исследованиях:

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями резистентности (%)	
	Фенотипирование*	Гено- и Фенотипирование*
Взрослые и подростки	0,88 % (21/2382)	1,13 % (27/2396)
Дети (1—12 лет)	4,11 % (71/1726)	4,52 % (78/1727)
Младенцы (< 1 года)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

* Полное генотипирование во всех исследованиях не проводилось.

Профилактика гриппа

Нет подтверждения возникновения резистентности к лекарственному средству, ассоциированного с применением препарата Тамифлю®, в проводимых сегодня клинических исследованиях профилактики гриппа после контакта (7 дней), членам семьи после контакта (10 дней) и сезонной профилактики гриппа (42 дня) у пациентов с ослабленным иммунитетом. Во время 12-недельного исследования профилактики у пациентов с ослабленным иммунитетом возникновения резистентности не наблюдалось.

Клинические данные и данные наблюдений. В вирусах гриппа типа А и В, выделенных у пациентов без экспозиции озельтамивиром, *in vitro* были обнаружены природные мутации, ассоциированные с пониженной чувствительностью к озельтамивиру. Резистентные штаммы, отобранные во

время лечения озельтамивиром, были выделены у пациентов с нормальным и ослабленным иммунитетом. У пациентов с ослабленным иммунитетом и детей младшего возраста риск развития резистентности к озельтамивиру во время лечения вируса, более высокий.

Было обнаружено, что резистентные к озельтамивиру вирусы, выделенные у пациентов, получавших лечение озельтамивиром и резистентные к озельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа содержат мутации в нейраминидазы N1 и N2. Мутации резистентности имели тенденцию быть специфическими к вирусному подтипа. С 2007 года спорадически оказывалась резистентность, которая возникала естественным путем и была ассоциирована с мутацией H275Y, в сезонных штаммах H1N1. Как оказалось, чувствительность к озельтамивиру и распространенность таких вирусов меняется сезонно и географически. В 2008 году H275Y была обнаружена в > 99% циркулирующих изолятов гриппа H1N1 в Европе. В 2009 году вирус гриппа H1N1 («свиной грипп») был почти однородно чувствительным к озельтамивиру, при этом поступали спорадические сообщения о резистентности при применении препарата с целью лечения и профилактики.

Фармакокинетика

Всмоктування

Після перорального прийому озельтамівіру фосфат (пропрепарат) легко всмоктується у травному тракті і значною мірою перетворюється на активний метаболіт (озельтамівіру карбоксилат) під дією печінкових естераз. Не менше 75 % прийнятої всередину дози потрапляє у системний кровообіг у вигляді активного метаболіту, менше 5 % – у вигляді вихідного препарату. Плазмові концентрації, як пропрепарату, так і активного метаболіту, пропорційні дозі, тому не залежать від одночасного застосування з їжею.

Розподіл

У людини середній об'єм розподілу активного метаболіту у рівноважному стані – приблизно 23 л, об'єм, еквівалентний об'єму позаклітинної рідини організму. Оскільки активність нейрамінідази є позаклітинною, озельтамівіру карбоксилат досягає всіх основних місць локалізації грипозної інфекції.

Зв'язування активного метаболіту з білками плазми людини низьке (приблизно 3 %).

Метаболізм

Озельтамівір значною мірою перетворюється на озельтамівіру карбоксилат під дією естераз, що знаходяться переважно в печінці. Ні озельтамівіру фосфат, ні активний метаболіт не є субстратами або інгібіторами основних ізоферментів системи цитохрому P450 у дослідженнях *in vitro*. Жодних кон'югатів фази 2 для обох сполук виявлено *in vivo* не було.

Виведення

Озельтамівір, що всмоктався, виводиться головним чином (> 90 %) шляхом перетворення на озельтамівіру карбоксилат, який не піддається подальшій трансформації та виводиться із сечею. У більшості пацієнтів максимальна концентрація активного метаболіту у плазмі знижується з періодом напіввиведення 6—10 годин. Повністю активний метаболіт виводиться нирками. Нирковий кліренс (18,8 л/год) перевищує швидкість клубочкової фільтрації (7,5 л/год), що вказує на те, що додатково препарат виводиться ще й шляхом канальцевої секреції. З калом виводиться менше 20 % прийнятого внутрішньо радіоактивно позначеного препарату.

Фармакокінетика в особливих групах.

Діти віком від 1 року

Фармакокінетику озельтамівіру вивчали у дітей віком від 1 до 16 років у фармакокінетичному дослідженні з одноразовим прийомом препарату. Фармакокінетика при багаторазовому прийомі препарату вивчалась у невеликій кількості дітей у клінічному дослідженні ефективності. У дітей молодшого віку виведення про-препарату та активного метаболіту відбувалося швидше, ніж у дорослих, що призводило до більш низької експозиції, вираженої у мг/кг дози. Прийом препарату у дозі 2 мг/кг дає таку ж експозицію озельтамівіру карбоксилату, яка досягається у дорослих після одноразового прийому 75 мг препарату (що еквівалентно приблизно 1 мг/кг). Фармакокінетика озельтамівіру у дітей і підлітків віком від 12 років така ж сама, як і у дорослих.

Пацієнти літнього віку

У хворих літнього віку (65—78 років) експозиція активного метаболіту в рівноважному стані на 25—35 % вища, ніж у молодших пацієнтів (< 65 років) при застосуванні аналогічних доз озельтамівіру. Період напіввиведення препарату в осіб літнього віку є подібним до такого у молодших пацієнтів. На основі експозиції препарату та переносимості, немає необхідності в коригуванні дози пацієнтам літнього віку, крім пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з ураженням нирок

Прийом озельтамівіру фосфату 100 мг 2 рази на добу протягом 5 днів пацієнтами із різним ступенем ураження нирок продемонстрував, що експозиція озельтамівіру карбоксилату є обернено пропорційною зниженню функції нирок. Для дозування див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти з ураженням печінки

За результатами *in vitro* досліджень, не очікується ні значного збільшення експозиції озельтамівіру, ні значного зниження експозиції активного метаболіту озельтамівіру у пацієнтів з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вагітні жінки

Зведений популяційний фармакокінетичний аналіз вказує на те, що режим дозування препарату Таміфлю[®], який описано у розділі «Спосіб застосування та дози», призводить до меншої експозиції (в середньому 30 % протягом всіх триместрів) активного метаболіту у вагітних жінок у порівнянні із невагітними. Проте менша передбачувана експозиція залишається вищою від інгібуючих концентрацій (значення IC₉₅) та діапазонів штамів вірусу грипу на терапевтичному рівні. Крім того, дані обсерваційних досліджень відображають користь від поточного режиму дозування для даної категорії пацієнтів. Таким чином, не рекомендовано коригувати дозу для вагітних жінок при лікуванні або профілактиці грипу (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Популяційні фармакокінетичні аналізи продемонстрували, що застосування озельтамівіру дорослим і дітям (< 18 років) з ослабленим імунітетом (як вказано в розділі «Спосіб застосування та дози») призводить до збільшення прогнозованої експозиції (приблизно на 5–50 %) активного метаболіту порівняно з пацієнтами з нормальним імунітетом із порівнянним кліренсом креатиніну. У зв'язку з широким діапазоном безпеки активного метаболіту пацієнтам з ослабленим імунітетом коригування дози не потрібне. Однак для пацієнтів з ослабленим імунітетом та порушенням функції нирок дозу слід відкоригувати згідно з рекомендаціями у розділі «Спосіб застосування та дози».

Аналіз фармакокінетичних і фармакодинамічних даних двох досліджень за участю пацієнтів з ослабленим імунітетом продемонстрував відсутність значущої додаткової користі від застосування доз, що перевищують стандартну дозу.

Показания

Лечение гриппа

Тамифлю® показан для взрослых и детей от 1 года, у которых имеются симптомы гриппа, во время циркуляции вируса гриппа. Эффективность была продемонстрирована, когда лечение было начато в течение 2 дней после первого появления симптомов.

Профилактика гриппа:

- профилактика гриппа у взрослых и детей старше 1 года после контакта с лицом с клинически диагностированным гриппом во время циркуляции вируса гриппа;
- соответствующее применение препарата Тамифлю® с целью профилактики гриппа необходимо определять в каждом конкретном случае, учитывая обстоятельства и учитывая группу пациентов, которой нужна защита. В исключительных ситуациях (например, в случае разногласий между циркулирующим вирусом гриппа и вирусом гриппа, против которого
- проводилась вакцинация, и во время пандемии) сезонную профилактику можно проводить у лиц в возрасте от 1 года.

Применение препарата Тамифлю® не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение противовирусных средств для лечения и профилактики гриппа должна основываться на официальных рекомендациях. Решение о применении осельтамивира для лечения и профилактики следует принимать с учетом характеристик циркулирующих вирусов гриппа, доступной информации о чувствительности вирусов гриппа к лекарственным средствам в каждом сезоне, влияния заболевания в разных географических регионах и группы пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к осельтамивира фосфата или к любому компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакокинетические свойства осельтамивира, такие как слабое связывание с белками и метаболизм, который не зависит от систем CYP450 и глюкуронидазы (см. Раздел «Фармакокинетика»), свидетельствуют, что клинически значимое взаимодействие с другими лекарственными средствами маловероятно.

Пробенецид

При одновременном приеме осельтамивира и пробенецида для пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. Одновременное назначение пробенецида, который является мощным ингибитором анионного пути почечной канальцевой секреции, приводит к увеличению экспозиции активного метаболита осельтамивира примерно вдвое.

Амоксициллин

Осельтамивир не проявляет кинетического взаимодействия с амоксициллином, элиминация которого происходит тем же путем, что и осельтамивира, что свидетельствует о слабом взаимодействии с осельтамивиром данным путем.

Выведение почками

Клинически важно взаимодействие с другими лекарственными средствами, которая включает конкуренцию за почечную канальцевую секрецию, маловероятно в связи с известными пределами безопасности большинства из этих средств, характеристиками элиминации активных метаболитов (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция) и объемом экскреции с помощью данных путей. Однако следует проявлять осторожность при назначении осельтамивира пациентам, принимающим лекарственные средства с аналогичным путем экскреции и узким терапевтическим диапазоном (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Дополнительная информация

Фармакокинетические взаимодействия между осельтамивиром и его активный метаболит при одновременном назначении с парацетамол, ацетилсалициловой кислотой, циметидином и антацидными средствами (гидроксид магния и гидроксид алюминия, кальция карбонат), римантадин или варфарин (у пациентов, находящихся на стабильных дозах варфарина и не болеют гриппом) не обнаружены.

В клинических исследованиях III фазы применения осельтамивира для лечения и профилактики гриппа Тамифлю® назначали с общеупотребительными лекарственными средствами, такими как ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуазид), антибиотики (пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторы H₂-рецепторов (ранитидин, циметидин), бета-блокаторы (пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиоиды (кодеин), кортикостероиды, ингаляционные бронходилататоры, анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол). При применении

Тамифлю® вместе с перечисленными препаратами изменения профиля безопасности и частоты возникновения побочных реакций не зарегистрированы.

Механизм взаимодействия с оральными контрацептивами отсутствует.

Особенности применения

Осельтамивир эффективен только против заболеваний, вызванных вирусами гриппа. Данных об эффективности осельтамивира при любых заболеваниях, вызванных другими возбудителями, кроме вирусов гриппа, нет.

Применение препарата Тамифлю® не заменяет вакцинацию против гриппа. Применение препарата Тамифлю® не должно влиять на обследование лиц по ежегодной вакцинации против гриппа. Защита против гриппа продолжается только во время приема препарата Тамифлю®. Препарат Тамифлю® следует применять для лечения и профилактики гриппа только при наличии надежных эпидемиологических данных, свидетельствующих о циркуляции вируса.

Продemonстрировано, что чувствительность циркулирующих штаммов вируса гриппа к препарату Тамифлю® имеет высокую вариабельность, поэтому врач должен учитывать самую свежую информацию о чувствительности к осельтамивиру циркулирующих в настоящее время вирусов перед принятием решения о применении препарата Тамифлю®.

Кожные реакции и реакции гиперчувствительности

Во время постмаркетингового применения Тамифлю® сообщалось о случаях анафилаксии и тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную эритему. Следует отменить Тамифлю® и назначить соответствующее лечение, если наблюдаются такие реакции, или есть подозрение относительно их возникновения.

Тяжелые сопутствующие состояния

Нет информации относительно безопасности и эффективности применения осельтамивира у пациентов с тяжелыми или нестабильными заболеваниями с неизбежным риском госпитализации.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Безопасность и эффективность осельтамивира для лечения и профилактики гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом не установлены.

Заболевания сердца / дыхательной системы

Эффективность осельтамивира для лечения лиц с хроническими заболеваниями сердца и / или заболеваниями дыхательной системы не установлена. У таких пациентов разница в частоте осложнений между группами лечения и плацебо не отмечено.

Тяжелая почечная недостаточность

Коррекция дозы Тамифлю® при применении для лечения и профилактики рекомендуется взрослым и подросткам (≥ 13 - < 18 лет) с тяжелой почечной недостаточностью. Недостаточно клинических данных по применению детям от 1 года с почечной недостаточностью для рекомендаций по дозировке (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»).

Нейропсихические расстройства

У больных гриппом (преимущественно у детей и подростков) при применении препарата Тамифлю® были зафиксированы случаи нейропсихических расстройств. Такие расстройства также были зарегистрированы у больных гриппом, не применяли этот препарат. По состоянию пациентов следует тщательно наблюдать для выявления изменений в поведении, а польза и риск продолжения лечения следует оценивать с осторожностью каждого пациента (см. Раздел «Побочные реакции»).

Утилизация неиспользованного препарата и препарата с истекшим сроком годности. Поступления лекарственного средства во внешнюю среду необходимо свести к минимуму. Препарат не следует выбрасывать в сточные воды и бытовые отходы. Для утилизации необходимо использовать так называемую систему сбора отходов, при наличии таковой.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Препарат Тамифлю® не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

В связи с тем, что контролируемые клинические исследования по изучению применения осельтамивира беременным проводились, данные об использовании во время беременности были получены в пострегистрационный период и в ходе надзорных наблюдений (данные по экспозиции у беременных женщин см. В

разделе «Фармакокинетика»).

Полученные данные и результаты исследований на животных свидетельствуют об отсутствии прямого или косвенного вредного влияния на течение беременности, развития эмбриона / плода и постнатального развития. Беременные женщины могут применять препарат Тамифлю® с учетом имеющейся информации по безопасности, патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа и состояния беременной женщины после оценки соотношения польза / риск.

Кормление грудью

У лактирующих крыс озельтамивир и активный метаболит проникают в грудное молоко. Существует ограниченная информация относительно кормления грудью женщинами, которые принимают озельтамивир, и по экскреции осельтамивира в грудное молоко. Ограниченные данные показывают, что озельтамивир и его активный метаболит были обнаружены в грудном молоке, однако их уровне были низкими, что может привести к получению субтерапевтической дозы младенцем. Учитывая эти данные, а также патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа и состояние женщины, которая кормит грудью, может быть рассмотрен вопрос о назначении осельтамивира после оценки соотношения польза / риск.

Фертильность

На основе доклинических данных доказательства о влиянии препарата Тамифлю® на фертильность мужчин или женщин отсутствуют.

Способ применения и дозы

Способ применения

Для перорального применения.

Пациенты, которые не могут проглотить капсулу, могут получать соответствующие дозы Тамифлю® в виде порошка для оральной суспензии.

Дозировка

Для детей и взрослых пациентов, которые испытывают трудности с глотанием капсул или требуют более низкую дозу препарата, рекомендуется применять Тамифлю® в виде порошка для оральной суспензии (6 мг / мл).

Взрослые и подростки в возрасте от 13 лет

Лечение. Рекомендуемый режим дозирования препарата Тамифлю® - по 1 капсуле 75 мг 2 раза в сутки на протяжении 5 дней взрослым и подросткам (≥ 13 - < 18 лет) с массой тела более 40 кг.

Лечение нужно начинать в первый или на второй день появления симптомов гриппа.

Профилактика после контакта. Рекомендуемая доза Тамифлю® для профилактики гриппа после контакта с больным гриппом - по 75 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней взрослым и подросткам (≥ 13 - < 18 лет) с массой тела более 40 кг. Прием препарата следует начинать не позднее чем в первые 2 дня после контакта.

Профилактика во время сезонной эпидемии гриппа. Рекомендуемая доза для профилактики во время сезонной эпидемии гриппа - по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель.

Дети ≥ 1 - < 13 лет.

Лечение. Рекомендуемый режим дозирования препарата Тамифлю® - по 1 капсуле 75 мг 2 раза в сутки на протяжении 5 дней детям в возрасте от 1 года с массой тела более 40 кг, которые способны проглотить капсулу. Если пациенты испытывают трудности с глотанием капсул или требуют более низкую дозу препарата, рекомендуется применять Тамифлю® в виде порошка для оральной суспензии (6 мг / мл).

Лечение нужно начинать как можно скорее в первый или на второй день появления симптомов гриппа.

Профилактика после контакта. Рекомендуемый режим дозирования препарата Тамифлю® - по 1 капсуле 75 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней детям в возрасте от 1 года с массой тела более 40 кг, которые способны проглотить капсулу, для профилактики после контакта с больным гриппом. Если пациенты испытывают трудности с глотанием капсул или требуют более низкую дозу препарата, рекомендуется применять Тамифлю® в виде порошка для оральной суспензии (6 мг / мл).

Профилактика во время сезонной эпидемии гриппа. Профилактика во время сезонной эпидемии гриппа у детей в возрасте до 12 лет не исследовалась.

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости корректировать дозу для лечения или профилактики пациентам с нарушением функции печени. Безопасность и фармакокинетика осельтамивира у детей с нарушением функции печени не изучались.

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение гриппа. Коррекция дозы Тамифлю® необходима взрослым и подросткам (≥ 13 - < 18 лет) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (см. Табл. 1).

Таблица 1

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза для лечения
> 60 мл/мин	75 мг 2 раза в сутки
от > 30 до 60 мл/мин	30 мг (суспензия) 2 раза в сутки
от > 10 до 30 мл/мин	30 мг (суспензия) 1 раза в сутки
≤ 10 мл/мин	не рекомендуется (данные отсутствуют)
пациенты находящиеся на гемодиализе	30 мг (суспензия) после каждого сеанса гемодиализа
пациенты находящиеся на перитонеальном диализе*	30 мг (суспензия) однократно

* Данные, полученные в результате исследований у больных, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (АПД) клиренс осельтамивира карбоксилат, как ожидается, будет выше при использовании автоматизированного постоянного циклического перитонеального диализа (ПЦПД). Режим лечения может варьироваться с ПЦПД на АПД, если нефролог

признает это необходимым.

Профилактика гриппа. Коррекция дозы Тамифлю® необходима взрослым и подросткам (≥ 13 - < 18 лет) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (см. Табл. 2).

Таблица 2

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза для профилактики
> 60 мл/мин	75 мг 1 раз в сутки
от > 30 до 60 мл/мин	30 мг (суспензия) 1 раз в сутки
от > 10 до 30 мл/мин	30 мг (суспензия) через день
≤ 10 мл/мин	не рекомендуется (данные отсутствуют)
пациенты находящиеся на гемодиализе	30 мг (суспензия) после каждого второго сеанса гемодиализа
пациенты находящиеся на перитонеальном диализе*	30 мг (суспензия) 1 раз в неделю

* Данные, полученные в результате исследований у больных, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (АПД) клиренс осельтамивира карбоксилат, как ожидается, будет выше при использовании автоматизированного постоянного циклического перитонеального диализа (ПЦПД). Режим лечения может варьироваться с ПЦПД на АПД, если нефролог признает это необходимым.

Недостаточно данных для предоставления рекомендаций по дозировке детям с нарушением функции почек в возрасте до 12 лет.

Пациенты пожилого возраста

Нет нужды корректировать дозу, за исключением наличия нарушения функции почек средней или тяжелой степени.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Рекомендуется сезонная профилактика гриппа в течение 12 недель у пациентов с ослабленным иммунитетом (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Дети

Имеющаяся информация по безопасности применения препарата Тамифлю® для лечения гриппа у детей в возрасте от 1 года, полученная в ходе проспективных и ретроспективных исследований наблюдения, и данные эпидемиологической базы данных и послерегистрационного применения свидетельствуют, что профиль безопасности у детей в возрасте от 1 года сравним с установленным профилем безопасности у взрослых.

Применяют детям в возрасте от 1 года с массой тела более 40 кг, которые способны проглотить капсулу.

Передозировка

Сообщение о передозировке препарата Тамифлю® были получены во время клинических исследований и в течение постмаркетингового применения препарата. В большинстве сообщенных случаев передозировки о побочных реакциях не сообщалось.

Побочные реакции о которых сообщалось при передозировке, были по характеру и видам подобными тем, которые наблюдались при применении терапевтических доз препарата Тамифлю® (см. Раздел «Побочные реакции»).

Специфического антидота не существует.

Дети

Чаще сообщалось о передозировке у детей, чем у взрослых и подростков. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Тамифлю® детям.

Побочные реакции

В целом профиль безопасности препарата Тамифлю® базируется на данных лечения гриппа в 6049 взрослых / подростков и 1473 детей, получавших препарат Тамифлю® или плацебо, и на данных профилактики гриппа в 3990 взрослых / подростков и 253 детей, получавших препарат Тамифлю® или плацебо в клинических исследованиях. Кроме того, 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей, десятой группе препарата Тамифлю®, восьмой группе плацебо) получали препарат Тамифлю® или плацебо

для профилактики гриппа.

У взрослых / подростков при приеме препарата Тамифлю® для лечения гриппа частыми нежелательными явлениями были тошнота и рвота, для профилактики гриппа - тошнота. Они имели преходящий характер и возникали, как правило, в первый-второй день лечения и исчезали через 1-2 дня. У детей чаще всего нежелательным явлением было рвоты. В большинстве случаев побочные реакции не приводили к отмене препарата.

Во время постмаркетингового применения осельтамивира редко сообщалось о следующих серьезных побочных реакциях анафилактические и анафилактоидные реакции, нарушения со стороны печени (молниеносный гепатит, нарушение функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, желудочно-кишечное кровотечение и нейropsychические расстройства (относительно нейropsychических расстройств см. раздел «Особенности применения»).

Для описания частоты побочных реакций использовали 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 ($<1/10000$). Побочные реакции отнесены к определенной категории согласно анализу объединенных данных клинических исследований.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

Наиболее частые побочные реакции, которые были зарегистрированы в исследованиях применения препарата Тамифлю® для лечения и профилактики гриппа у взрослых и подростков и в пострегистрационный период при применении рекомендуемой дозы (75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней для лечения и 75 мг 1 раз в сутки до 6 недель для профилактики), приводятся ниже.

Профиль безопасности, известность у пациентов, получавших препарат Тамифлю® для профилактики (75 мг 1 раз в сутки до 6 недель), был подобен такому, который наблюдался в исследованиях лечения, несмотря на большую продолжительность исследований с целью профилактики:

инфекции и инвазии: часто - бронхит, простой герпес, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит,

нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: редко - тромбоцитопения

нарушения со стороны иммунной системы: редко - реакция гиперчувствительности; редко - анафилактические и анафилактоидные реакции;

психические расстройства: редко - ажитация, патологическое поведение, тревожность, спутанность сознания, бред, делирий, галлюцинации, ночные кошмары, самотравмывания;

нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - бессонница иногда - нарушение сознания, судороги

нарушения со стороны органов зрения: редко - нарушение зрения;

нарушения со стороны сердца: иногда - сердечные аритмии

нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель, ринорея, боль в горле

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота; часто - рвота, боль в животе (в том числе в верхних отделах), диспепсия редко - желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический колит

нарушения со стороны пищеварительной системы: редко - повышение уровня печеночных ферментов редко - молниеносный гепатит, печеночная недостаточность, гепатит

нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: иногда - дерматит, высыпания, экзема, крапивница редко - ангионевротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз частота неизвестна - аллергия, отек лица;

общие расстройства и реакции в месте введения: часто - головокружение (включая вертиго), слабость, боль, гипертермия, боль в конечностях.

Лечение и профилактика гриппа у детей

В общем 1473 ребенка (включая здоровых детей 1-12 лет и детей с астмой в возрасте 6-12 лет) приняли участие в клинических исследованиях осельтамивира для лечения гриппа. Среди них 851 ребенок получал лечение суспензией осельтамивира. В общем 158 детей получали рекомендованную дозу препарата Тамифлю® 1 раз в день в исследованиях профилактики после экспозиции препарата в домашних условиях (n = 99), в 6-недельных исследованиях сезонной профилактики (n = 49) и в 12-недельных исследованиях сезонной профилактики среди детей с ослабленным иммунитетом (n = 10).

Наиболее частые побочные реакции, которые были зарегистрированы в исследованиях применения препарата Тамифлю® для лечения и профилактики гриппа у детей (при применении дозы на основе возраста - от 30 мг до 75 мг 1 раз в сутки):

инфекции и инвазии: часто - средний отит; частота неизвестна - бронхит, пневмония, синусит,

нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль

нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: частота неизвестна - лимфаденопатия;

нарушения со стороны органов зрения: часто - конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения из глаз и боль)

нарушения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: часто - боль в ушах иногда - нарушения со стороны барабанной перепонки;

нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - кашель, заложенность носа, часто - ринорея; частота неизвестна - астма (включая обострения), носовые кровотечения

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - рвота часто - тошнота, боль в животе (в том числе в верхних отделах), диспепсия частота неизвестна - диарея

нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: иногда - дерматит (включая аллергический и атопический дерматит).

Описание отдельных побочных реакций

Психические и неврологические расстройства

Грипп может быть связан с психоневрологическими нарушениями, которые проявляются галлюцинациями, делирием и неадекватным поведением, в некоторых случаях с летальным исходом. Указанные явления могут наблюдаться как проявление энцефалита или энцефалопатии, но могут возникать без очевидного тяжелого заболевания.

У больных гриппом при применении препарата Тамифлю® также были зафиксированы случаи судом и делирия (включая изменение уровня сознания, спутанность сознания, неадекватное поведение, бред, галлюцинации, ажитации, тревогу, ночные кошмары), которые редко приводили к случайному самоповреждения или летального последствия. Указанные явления были

зафиксированы в основном у детей и подростков и часто имели внезапное начало и быстрое завершение. Неизвестно, связаны психоневрологические нарушения с применением препарата Тамифлю®, поскольку психоневрологические расстройства также были зарегистрированы у больных гриппом, не применяли этот препарат.

Со стороны гепатобилиарной системы

У пациентов с гриппоподобным заболеванием наблюдались расстройства пищеварительной системы, включая случаи гепатита и повышение уровня печеночных ферментов. Указанные случаи включали летальный фульминантный гепатит / печеночную недостаточность.

Дополнительная информация об отдельных группах пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с хроническими заболеваниями сердца и дыхательной системы

Исследуемая популяция для лечения гриппа включала здоровых взрослых / подростков и пациентов с факторами риска (пациенты с повышенным риском развития осложнений, связанных с гриппом, например, пациенты пожилого возраста и пациенты с хроническими заболеваниями сердца или дыхательной системы). В общем профиль безопасности у подростков и взрослых с хроническими заболеваниями сердца и / или заболеваниями дыхательной системы был качественно сравнимым с таковым у здоровых добровольцев.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

В 12-недельном исследовании профилактики в 475 человек с ослабленным иммунитетом, в том числе у 18 детей в возрасте 1-12 лет, профиль безопасности в 238 пациентов, получавших озельтамивир, был сопоставимым с таким, который наблюдался в клинических исследованиях применения препарата Тамифлю® для профилактики.

Дети с бронхиальной астмой

В общем профиль побочных реакций у детей с бронхиальной астмой был качественно сравнимым с таковым у здоровых относительно других заболеваний детей.

Срок годности

10 лет.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 25 °С.

Упаковка

По 10 капсул по 75 мг в блистере. По 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Вурмисвег, 4303 Кайсераугст, Швейцария.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).