

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Данные основные положения не включают всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения ТАМИФЛЮ. См. полную инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства ТАМИФЛЮ.

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

Впервые зарегистрировано в США в 1999 г.

ОСНОВНЫЕ НЕДАВНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Способ применения и дозы (2.1, 2.2, 2.3, 2.7, 2.8)

3/2011

ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

ТАМИФЛЮ - это ингибитор нейраминидазы вируса гриппа, показан для:

- Лечения гриппа у пациентов в возрасте 1 (одного) года и старше при наличии симптомов более 2 дней (1.1)
- Профилактика гриппа у пациентов в возрасте 1 (одного) года и старше.(1.2)

Важные ограничения к применению:

- Эффективность у пациентов, начавших лечение через 48 часов после появления симптомов, не установлена. (1.3)
- Не является заменой ежегодной вакцинации против гриппа. (1.3)
- Отсутствуют доказательства эффективности при заболеваниях, не вызванных вирусами гриппа типа А и В. (1.3)
- При принятии решения о целесообразности назначения лекарственного средства необходимо учитывать чувствительность вируса гриппа к лекарственному средству и эффект от лечения.(1.3)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение гриппа (2.2)

- Взрослые и подростки (13 лет и старше): 75 мг два раза в день в течение 5 дней
- Пациенты детского возраста (в возрасте 1 года и старше): рассчитанная на основании массы тела доза два раза в день в течение 5 дней
- Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина 10-30 мл/мин): доза снижается до 75 мг один раз в день в течение 5 дней (2.4)

Профилактика гриппа (2.3)

- Взрослые и подростки (13 лет и старше): 75 мг один раз в день в течение не менее 10 дней
 - Вспышка гриппа: 75 мг один раз в день до 6 недель
- Пациенты детского возраста (в возрасте 1 (одного) года и старше): рассчитанная на основании массы тела доза один раз в день в течение 10 дней
 - Вспышка гриппа: рассчитанная на основании массы тела доза один раз в день до 6 недель
- Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина 10-30 мл/мин): доза снижается до 75 мг один раз в день через день или до 30 мг один раз в день (2.4).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

- Капсулы: 30 мг, 45 мг, 75 мг (3)
- Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь: 360 мг основания осельтамивира (разводить до получения окончательной концентрации 6 мг/мл) (3)

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Пациенты с установленной серьезной гиперчувствительностью к осельтамивиру или любому компоненту ТАМИФЛЮ (4)

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Серьезные кожные реакции/реакции гиперчувствительности: прекратить применение ТАМИФЛЮ и начать лечение возникших или подозреваемых аллергических реакций. (5.1)
- Психоневрологические явления: пациенты с гриппом, включая принимающих ТАМИФЛЮ, в частности пациенты детского возраста, могут находиться в группе повышенного риска помрачения сознания или ненормального поведения на ранней стадии заболевания. Наблюдение за признаками патологического поведения (5.2)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее частые нежелательные реакции (>1% и чаще, чем для плацебо)

- Исследования лечения - Тошнота, рвота (6.1)
- Исследования профилактики - Тошнота, рвота, диарея, боль в животе (6.1)

Для того, чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, свяжитесь с компанией Genentech по телефону 1-888-835-2555 или с Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США по телефону 1-800-FDA-1088 или через веб-сайт www.fda.gov/medwatch

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Живая аттенуированная вакцина против гриппа, интраназальная (7):

- Не вводить в течение 48 часов после отмены ТАМИФЛЮ.
- Не использовать ТАМИФЛЮ в течение 2 недель после введения живой аттенуированной вакцины против гриппа при отсутствии медицинских показаний.

ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Беременные женщины: данные о применении у беременных женщин отсутствуют. Использовать только в случае крайней необходимости. (8.1)

Кормящие женщины: С осторожностью следует назначать кормящим женщинам. (8.3)

Дети: У пациентов младше одного года безопасность и эффективность не установлена. (8.4)

См. стр.17 «ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ» и утвержденную Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США инструкцию для пациентов

Редакция: 03/2011

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА: СОДЕРЖАНИЕ*

1 ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

- 1.1 Лечение гриппа
- 1.2 Профилактика гриппа
- 1.3 Ограничения к применению

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- 2.1 Дозы для лечения и профилактики гриппа
- 2.2 Стандартная доза - лечение гриппа
- 2.3 Стандартная доза - профилактика гриппа
- 2.4 Применение у пациентов с нарушением функции почек
- 2.5 Применение у пациентов с нарушением функции печени
- 2.6 Пациенты пожилого возраста

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

- 2.7 Приготовление суспензии для приема внутрь ТАМИФЛЮ
- 2.8 Экстренное приготовление пероральной суспензии из капсул ТАМИФЛЮ 75 мг (окончательная концентрация 6 мг/мл)
- 3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ**
- 4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**
- 5 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**
 - 5.1 Серьезные кожные реакции/реакции гиперчувствительности
 - 5.2 Психоневрологические явления
 - 5.3 Бактериальные инфекции
 - 5.4 Ограничение исследуемых групп пациентов
- 6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**
 - 6.1 Опыт применения в клинических исследованиях
 - 6.2 Опыт пострегистрационного применения
- 7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**
- 8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ**
 - 8.1 Применение у беременных женщин
 - 8.2 Применение у кормящих матерей
 - 8.3 Применение у пациентов детского возраста
 - 8.4 Применение у пациентов пожилого возраста
 - 8.5 Применение у пациентов с нарушением функции почек
 - 8.6 Применение у пациентов с нарушением функции печени
- 10 ПЕРЕДОЗИРОВКА**
- 11 ОПИСАНИЕ**
- 12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**
 - 12.1 Механизм действия
 - 12.2 Фармакокинетика
 - 12.3 Микробиологические параметры
- 13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**
 - 13.1 Канцерогенность, мутагенность и влияние на репродуктивную функцию
 - 13.2 Токсикология и (или) фармакология у животных
- 14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
 - 14.1 Лечение гриппа
 - 14.2 Профилактика гриппа
- 16 ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ**
- 17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ**
 - 17.1 Информация для пациентов

* Разделы или подразделы, исключенные из полной инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, не перечислены.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1 ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

1.1 Лечение гриппа

ТАМИФЛЮ показан для лечения неосложненного острого заболевания, вызванного вирусом гриппа, у пациентов в возрасте 1 (одного) года и старше при наличии симптомов не более двух дней.

1.2 Профилактика гриппа

ТАМИФЛЮ показан для профилактики гриппа у пациентов в возрасте одного года и старше.

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

1.3 Ограничения к применению

Перед началом лечения или профилактики лекарственным средством ТАМИФЛЮ следует учесть следующее:

- Эффективность у пациентов, начавших лечение через 48 часов после появления симптомов, не установлена.
- ТАМИФЛЮ не является заменой ранней ежегодной вакцинации против гриппа, рекомендуемой Центрами по контролю и профилактике заболеваний Консультативного комитета по иммунизации.
- Отсутствуют доказательства эффективности при прочих заболеваниях, не вызванных вирусами гриппа типа А и В.
- Вирусы гриппа изменяются с течением времени. Возникновение мутации резистентности может снижать эффективность лекарственного средства. Прочие факторы (например, изменение вирулентности вируса) могут также снижать клиническую эффективность противовирусных препаратов. При принятии решения о целесообразности назначения лекарственного средства врач должен учитывать чувствительность вируса гриппа к лекарственному средству и эффект от лечения.

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Дозы для лечения и профилактики гриппа

ТАМИФЛЮ можно принимать до или после приема пищи [см. «Клиническая фармакология»(12.3)]. Несмотря на это, при приеме с пищей у некоторых пациентов может быть улучшена переносимость.

Рекомендованные пероральные дозы ТАМИФЛЮ для лечения и профилактики у пациентов в возрасте одного года и старше представлены в таблице 1.

Таблица 1 Лечебные и профилактические пероральные дозы ТАМИФЛЮ при гриппе

Для пациентов в возрасте одного года и старше доза рассчитывается на основании массы тела

Масса (кг)	Масса (фунты)	Лечебная доза в течение 5 дней	Профилактическая доза в течение 10 дней	Объем пероральной суспензии (6 мг/мл) для каждой дозы*	Количество выписанных флаконов пероральной суспензии	Количество выписанных флаконов и дозировка
15 кг и меньше	33 фунта или меньше	30 мг два раза в день	30 мг один раз в день	5 мл	1 флакон	10 капсул 30 мг
От 16 кг до 23 кг	От 34 фунтов до 51 фунта	45 мг два раза в день	45 мг один раз в день	7,5 мл	2 флакона	10 капсул 45 мг
От 24 кг до 40 кг	От 52 фунтов до 88 фунтов	60 мг два раза в день	60 мг один раз в день	10 мл	2 флакона	20 капсул 30 мг
41 кг или больше	89 фунтов или больше	75 мг два раза в день	75 мг один раз в день	12,5 мл†	3 флакона	10 капсул 75 мг

* Шприц-дозатор объемом 10 мл поставляют в комплекте с пероральной суспензией. В случае потери или поломки шприца-дозатора из комплекта можно использовать другой шприц-дозатор соответствующего объема.

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

† Чтобы получить данную дозу суспензии для приема внутрь ТАМИФЛЮ необходимо набрать 10 мл, а затем еще 2,5 мл.

2.2 Стандартная доза - лечение гриппа

Взрослые и подростки

Рекомендованная пероральная доза ТАМИФЛЮ для лечения гриппа у взрослых и подростков в возрасте 13 лет и старше составляет 75 мг дважды в день в течение 5 дней. Лечение следует начинать в течение 2 дней после появления симптомов гриппа. ТАМИФЛЮ в виде суспензии для приема внутрь можно использовать у пациентов, которые не могут проглотить капсулу (см. таблицу 1).

Пациенты детского возраста

ТАМИФЛЮ не показан для лечения гриппа у пациентов детского возраста младше одного года.

Рекомендованные пероральные дозы ТАМИФЛЮ у пациентов в возрасте одного года и старше представлены в таблице 1. Для пациентов детского возраста, которые не могут проглотить капсулы, предпочтительной лекарственной формой является пероральная суспензия ТАМИФЛЮ. Если пероральная суспензия недоступна, можно открыть капсулы ТАМИФЛЮ и смешать с подслащенной жидкостью, например, с простым или не содержащим сахара шоколадным сиропом, кукурузным сиропом, карамельным топplingом или светло-коричневым сахаром (растворенным в воде). Если недоступна подходящая дозировка капсул ТАМИФЛЮ для смешивания с подслащенной жидкостью, а также если недоступна и пероральная суспензия, то фармацевт может приготовить в экстренном порядке пероральную суспензию из капсул ТАМИФЛЮ 75 мг [*«Способ применения и дозы» (2.8)*].

2.3 Стандартная доза - профилактика гриппа

Взрослые и подростки

Рекомендованная пероральная доза ТАМИФЛЮ для профилактики гриппа у взрослых и подростков в возрасте 13 лет и старше после близкого контакта с инфицированным субъектом составляет 75 мг один раз в день не менее 10 дней. Профилактику необходимо начать в течение 2 дней после контакта. Рекомендованная доза для профилактики при вспышке гриппа составляет 75 мг один раз в день. Безопасность и эффективность была продемонстрирована у иммунокомпетентных пациентов в течение 6 недель. Продолжительность защитного действия совпадает с периодом приема лекарственного средства. Безопасность и эффективность была продемонстрирована у иммунокомпрометированных пациентов в течение 12 недель. ТАМИФЛЮ в виде суспензии для приема внутрь также можно использовать у пациентов, которые не могут проглотить капсулу (см. таблицу 1).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность ТАМИФЛЮ для профилактики гриппа у пациентов детского возраста младше одного года не была установлена.

Рекомендованная пероральная доза ТАМИФЛЮ у пациентов детского возраста в возрасте одного года и старше после близкого контакта с инфицированным субъектом представлена в таблице 1. Для пациентов детского возраста, которые не могут проглотить капсулы, предпочтительной лекарственной формой является пероральная суспензия ТАМИФЛЮ. Если пероральная суспензия недоступна, можно открыть капсулы ТАМИФЛЮ и смешать с подслащенной жидкостью, например, с простым или не содержащим сахара шоколадным сиропом, кукурузным сиропом, карамельным топplingом или светло-коричневым сахаром (растворенным в воде). Если недоступна подходящая дозировка капсул ТАМИФЛЮ для смешивания с подслащенной жидкостью, а также если недоступна и пероральная суспензия, то фармацевт может приготовить в экстренном

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

порядке пероральную суспензию из капсул ТАМИФЛЮ 75 мг [*«Способ применения и дозы» (2.8)*].

Рекомендовано проводить профилактику у пациентов детского возраста после близкого контакта с инфицированным субъектом в течение 10 дней. Профилактику необходимо начать в течение 2 дней после контакта. Профилактическое дозирование у пациентов детского возраста во время вспышки гриппа может продолжаться до 6 недель.

2.4 Применение у пациентов с нарушением функции почек

Доступны данные о плазменных концентрациях карбоксилата осельтамивира при использовании различных схем применения у пациентов с нарушением функции почек [*см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)*].

Лечение гриппа

У взрослых пациентов с клиренсом креатинина между 10 и 30 мл/мин, получающих ТАМИФЛЮ для лечения гриппа, рекомендована коррекция дозы. У данных пациентов рекомендовано снизить дозу до 75 мг ТАМИФЛЮ в день в течение 5 дней. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или непрерывном перитонеальном диализе, рекомендованные схемы лечения отсутствуют.

Профилактика гриппа

При профилактике гриппа у взрослых пациентов с клиренсом креатинина между 10 и 30 мл/мин, принимающих ТАМИФЛЮ, рекомендована коррекция дозы. У данных пациентов рекомендовано снизить дозу до 75 мг ТАМИФЛЮ через день или до 30 мг ТАМИФЛЮ каждый день. Для пациентов, находящихся на гемодиализе и непрерывном перитонеальном диализе с терминальной стадией почечной недостаточности, отсутствуют рекомендованные схемы применения.

2.5 Применение у пациентов с нарушением функции печени

Для пациентов с легкой или умеренной степенью поражения печени отсутствуют рекомендации по коррекции дозы (балл по Чайлд-Пью ≤ 9) [*см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)*].

2.6 Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекции дозы [*см. раздел «Применение в особых группах пациентов» (8.5) и «Клиническая фармакология» (12.3)*].

2.7 Приготовление суспензии для приема внутри ТАМИФЛЮ

Рекомендуется разведение порошка ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутри фармацевтом непосредственно перед выдачей пациенту:

- a) Легко ударить по флакону несколько раз, чтобы разрыхлить порошок.
- b) Отмерить **55 мл** воды в мерном цилиндре.
- c) Добавить всю воду для разведения во флакон и встряхивать закрытый флакон хорошо в течение 15 секунд.
- d) Снять крышку с защитой от вскрытия детьми и поместить адаптер флакона в горлышко флакона.
- e) Плотно закрыть крышкой с защитой от вскрытия детьми. Это обеспечит правильное расположение адаптера во флаконе и защиту от вскрытия детьми.

Написать на флаконе рекомендации о встряхивании перед каждым применением.

Разведенный порошок ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутри (6 мг/мл) необходимо использовать в течение 17 дней после приготовления при хранении в холодильнике или в течение 10 дней при хранении при комнатной температуре. Фармацевт должен отметить срок годности разведенной суспензии на аптечной этикетке. Необходимо выдать пациенту листок-вкладыш и шприц-дозатор.

2.8 Экстренное приготовление пероральной суспензии из капсул ТАМИФЛЮ 75 мг (окончательная концентрация 6 мг/мл)

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

Следующие действия следует выполнять только в экстренных ситуациях. Данную инструкцию не следует выполнять при наличии утвержденного Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США коммерчески произведенного порошка ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутрь от оптового продавца или производителя.

Приготовление пероральной суспензии по данной схеме обеспечит одного пациента лекарственным средством для пятидневного курса лечения или десятидневного курса профилактики.

Коммерчески произведенный ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутрь (6 мг/мл) является предпочтительным лекарственным средством для детей и пожилых пациентов, которым тяжело проглотить капсулы, или при необходимости использования более низкой дозы. Если ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутрь недоступен, фармацевт может приготовить суспензию (6 мг/мл) из капсул ТАМИФЛЮ 75 мг с использованием следующих несущих сред: вишневый сироп (Humco®(Хамко®)), Ora-Sweet® SF (Ора-Свит® SF) (без сахара (Paddock Laboratories (Падок Лабораториз) или простой сироп. Другие несущие среды не изучались. **Данная приготовленная суспензия не должна использоваться для удобства или при наличии в продаже утвержденного Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США лекарственного средства ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутрь.**

Сначала рассчитывают общий объем пероральной суспензии, который необходимо приготовить и выдать каждому пациенту. Общий необходимый объем определяют по массе тела пациента (см. таблицу 2).

Таблица 2 Объем пероральной суспензии (6 мг/мл), который необходимо получить На основании массы тела пациента

Масса (кг)	Масса (фунты)	Общий объем, который необходимо получить для пациента (мл)
15 кг и меньше	33 фунта или меньше	75 мл
От 16 до 23 кг	От 34 до 51 фунтов	100 мл
От 24 до 40 кг	От 52 до 88 фунтов	125 мл
41 кг или больше	89 фунтов или больше	150 мл

Затем определяют количество капсул и объем воды и несущей среды (вишневый сироп (Cherry Syrup), Ора-Свит® SF или простой сироп), которое необходимо для получения общего объема (определяют на основании таблицы 2: 75 мл, 100 мл, 125 мл или 150 мл) разведенной пероральной суспензии (6 мг/мл) (см. таблицу 3).

Таблица 3 Количество капсул ТАМИФЛЮ 75 мг и объем несущей среды (вишневый сироп, Ора-Свит® SF или простой сироп), необходимое для получения общего объема разведенной пероральной суспензии (6 мг/кг)

Общий объем разведенной пероральной суспензии, который необходимо получить	75 мл	100 мл	125 мл	150 мл
Количество капсул ТАМИФЛЮ 75 мг*	6 капсул (450 мг осельтамивира)	8 капсул (600 мг осельтамивира)	10 капсул (750 мг осельтамивира)	12 капсул (900 мг осельтамивира)
Объем воды	5 мл	7 мл	8 мл	10 мл
Объем несущей среды Вишневый сироп (Хамко®) ИЛИ Ора-Свит® SF (Падок Лабораториз) ИЛИ	69 мл	91 мл	115 мл	137 мл

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

простой сироп				
---------------	--	--	--	--

*Включено с избытком для обеспечения введения целой дозы

Затем выполняют процедуру, описанную далее для приготовления пероральной суспензии (6 мг/мл) из капсул ТАМИФЛЮ 75 мг:

1. Указанный объем воды наливают в полиэтилентерефталатовый (ПЭТ) или стеклянный флакон (см.таблицу 3).
2. Аккуратно снимают крышку капсулы с корпуса и высыпают необходимое количество содержимого капсулы ТАМИФЛЮ 75 мг в ПЭТ или стеклянный флакон.
3. Аккуратно перемешивают по кругу суспензию, чтобы хорошо смочить порошок ТАМИФЛЮ, в течение не менее 2 минут.
4. Медленно добавляют необходимое количество несущей среды во флакон.
5. Закрывают флакон крышкой с защитой от вскрытия детьми и хорошо встряхивают в течение 30 секунд для полного растворения действующего вещества и обеспечения однородного распределения растворенного лекарства в суспензии. (Примечание: действующее вещество осельтамивира фосфат полностью растворяется в указанных несущих средах. Суспензия образуется за счет инертных ингредиентов капсул ТАМИФЛЮ, которые не растворяются в данных несущих средах.)
6. На флакон прикрепляют дополнительную этикетку с отметкой «Как следует встряхнуть перед применением».
7. Инструктируют пациента или ухаживающее за ним лицо по поводу того, что всю неиспользованную суспензию, оставшуюся во флаконе после завершения терапии, необходимо выбросить. Инструкция должна быть либо в виде дополнительного ярлыка на флаконе, либо в виде дополнительной информации к аптечной этикетке с инструкциями.
8. На этикетке отмечают срок годности в соответствии с условиями хранения, описанными далее.

Хранение экстренно приготовленной суспензии

- В холодильнике: стабильна в течение 5 недель (35 дней) при хранении в холодильнике при 2-8°C (36 - 46°F).
- Комнатная температура: стабильна в течение пяти дней (5 дней) при хранении при комнатной температуре, 25°C (77°F).

Примечание: Условия хранения установлены на основании исследований стабильности приготовленных пероральных суспензий с использованием перечисленных выше несущих сред в стеклянных или полиэтилентерефталатовых (ПЭТ) флаконах. Исследования стабильности для других несущих сред или флаконов не проводились.

На флакон прикрепляют этикетку с именем пациента, инструкциями по дозированию и названием лекарственного средства и любой другой информацией в соответствии со всеми государственными и федеральными аптечными нормативами.

Дозирование приготовленной суспензии (6 мг/мл)

Инструкции по правильному дозированию на аптечной этикетке можно найти в таблице 1.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Капсулы: 30 мг, 45 мг, 75 мг

- Капсулы 30 мг (30 мг свободного основания эквивалентно фосфатной соли): твердые желатиновые капсулы светло-желтого цвета. Надпись «ROCHE» напечатана синими чернилами на светло-желтом корпусе, надпись «30 мг» напечатана синими чернилами на светло-желтой крышке.
- Капсулы 45 мг (45 мг свободного основания эквивалентно фосфатной соли): твердые желатиновые капсулы серого цвета. Надпись «ROCHE» напечатана синими чернилами на сером корпусе, надпись «45 мг» напечатана синими чернилами на серой крышке.

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

- Капсулы 75 мг (75 мг свободного основания эквивалентно фосфатной соли): твердые желатиновые капсулы серого/светло-желтого цвета. Надпись «ROCHE» напечатана синими чернилами на сером корпусе, надпись «75 мг» напечатана синими чернилами на светло-желтой крышке.

Для приготовления суспензии для приема внутрь: 6 мг/мл (окончательная концентрация после разведения)

- Белая порошковая смесь для разведения до белой суспензии с ароматом «Тутти-фрутти». После разведения из каждого флакона получают 60 мл пероральной суспензии, что эквивалентно 360 мг основания осельтамивира (6 мг/мл).

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ТАМИФЛЮ противопоказан пациентам с известной серьезной гиперчувствительностью к осельтамивиру или любому компоненту лекарственного средства. Тяжелые аллергические реакции включают анафилаксию и серьезные кожные реакции включают токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную эритему [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.1)].

5 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Серьезные кожные реакции/реакции гиперчувствительности

Случаи анафилаксии и серьезных кожных реакций, включающие токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную эритему, описаны в пострегистрационном опыте применения ТАМИФЛЮ. Применение ТАМИФЛЮ следует прекратить и необходимо начать подходящее лечение при возникновении или подозрении на аллергическую реакцию.

5.2 Психоневрологические явления

Грипп может сопровождаться различными неврологическими и поведенческими симптомами, которые могут включать такие явления как галлюцинации, делирий и патологическое поведение, в некоторых случаях приводящие к смертельным исходам. Данные явления могут возникать на фоне энцефалита или энцефалопатии, но могут возникать и без очевидного тяжелого заболевания.

Получены пострегистрационные сообщения (в основном из Японии) о делирии и патологическом поведении, приводящем к травмам и в некоторых случаях к смертельному исходу у пациентов с гриппом, принимавших ТАМИФЛЮ. Так как о данных явлениях в клинической практике сообщали по собственной инициативе, определить частоту возникновения явлений невозможно, но они возникают нечасто на основании данных о применении ТАМИФЛЮ. Данные явления описаны преимущественно у пациентов детского возраста и часто они имеют бурное начало и быстрое разрешение. Вклад ТАМИФЛЮ в развитие данных явлений не установлен. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами с гриппом для выявления признаков патологического поведения. При возникновении психоневрологических симптомов необходимо оценить риски и пользу продолжения лечения индивидуально для каждого пациента.

5.3 Бактериальные инфекции

При наличии гриппоподобных симптомов могут возникнуть серьезные бактериальные инфекции, развивающиеся параллельно или в качестве осложнения гриппа. Не было продемонстрировано, что лекарственное средство ТАМИФЛЮ предотвращает такие осложнения.

5.4 Ограничение исследуемых групп пациентов

Эффективность ТАМИФЛЮ при лечении гриппа у пациентов с хроническими заболеваниями сердца и/или органов дыхания не была установлена. Между группами лечения и плацебо у данных пациентов не было выявлено различия по частоте

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

возникновения осложнений. Отсутствует доступная информация о лечении гриппа у пациентов с любым медицинским состоянием достаточно тяжелым или нестабильным, чтобы считаться риском, требующим госпитализации.

Эффективность ТАМИФЛЮ для лечения или профилактики гриппа не была установлена у иммунокомпromетированных пациентов.

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие серьезные нежелательные реакции описаны далее и в других промаркированных местах:

- Серьезные кожные реакции и реакции гиперчувствительности [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»(5.1)]
- Психоневрологические явления [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»(5.2)]

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота и рвота.

6.1 Опыт применения в клинических исследованиях

В связи с тем, что клинические исследования проводили в разных условиях, частоту возникновения нежелательной реакции, наблюдавшейся в клинических исследованиях какого-либо лекарственного средства, нельзя напрямую сравнить с частотой возникновения данной нежелательной реакции, зарегистрированной в рамках клинических исследований другого лекарственного средства. Эти данные могут не отражать частоту возникновения нежелательной реакции в клинической практике.

Клинические исследования с участием взрослых пациентов

Всего 1171 субъектов, которые участвовали в контролируемых клинических исследованиях лечения гриппа у взрослых, получали ТАМИФЛЮ. Самыми частыми нежелательными явлениями в данных исследованиях были тошнота и рвота. Данные явления были в целом легкими или умеренными и обычно возникали в первые 2 дня после начала применения. Менее 1% участников преждевременно прекратили участие в клиническом исследовании из-за тошноты и рвоты.

Нежелательные явления, которые возникали с частотой $\geq 1\%$ у 1440 участников, принимавших плацебо или ТАМИФЛЮ 75 мг два раза в день в исследованиях у взрослых пациентов, представлены в таблице 4. Данное резюме включает 945 здоровых молодых взрослых и 495 участников «группы риска» (пожилые пациенты и пациенты с хроническими заболеваниями сердца или органов дыхания). Тошнота, рвота, бронхит, бессонница и головокружение возникали значительно чаще у участников, принимавших ТАМИФЛЮ, по сравнению с теми, кто принимал плацебо

Исследования профилактики с участием взрослых пациентов

Всего 4187 участников (подростки, здоровые взрослые и пожилые) приняли участие в исследованиях профилактики, из них 1790 получали рекомендованную дозу 75 мг один раз в день до 6 недель. Нежелательные явления были качественно похожи на явления, отмеченные в исследованиях лечения, несмотря на более продолжительное дозирование (см. таблицу 4). Явления, которые сообщались чаще у субъектов, получавших ТАМИФЛЮ по сравнению с субъектами, получавшими плацебо в исследованиях профилактики и чаще, чем в исследованиях лечения, это ломота и боли, ринорея, диспепсия и инфекции верхних дыхательных путей. Несмотря на это, разница по частоте возникновения между группами ТАМИФЛЮ и плацебо для данных явлений составила менее 1%. Отсутствовали клинически значимые различия в профиле безопасности у 942 пожилых участников, которые получали ТАМИФЛЮ или плацебо по сравнению с более молодыми участниками.

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

Таблица 4 Наиболее частые нежелательные явления в исследованиях участников в возрасте 13 лет и старше, заразившихся естественным путем

Нежелательное явление ^a	Лечение		Профилактика	
	Плацебо N=716	ТАМИФЛЮ 75 мг два раза в день N=724	Плацебо/Отсутствие профилактики ^b N=1688	ТАМИФЛЮ 75 мг один раз в день N=1790
Тошнота (без рвоты)	40 (6%)	72 (10%)	56 (3%)	129 (7%)
Рвота	21 (3%)	68 (9%)	16 (1%)	39 (2%)
Диарея	70 (10%)	48 (7%)	40 (2%)	50 (3%)
Бронхит	15 (2%)	17 (2%)	22 (1%)	15 (1%)
Боль в животе	16 (2%)	16 (2%)	25 (1%)	37 (2%)
Головокружение	25 (3%)	15 (2%)	21 (1%)	24 (1%)
Головная боль	14 (2%)	13 (2%)	306 (18%)	326 (18%)
Кашель	12 (2%)	9 (1%)	119 (7%)	94 (5%)
Бессонница	6 (1%)	8 (1%)	15 (1%)	22 (1%)
Головокружение	4 (1%)	7 (1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
Повышенная утомляемость	7 (1%)	7 (1%)	163 (10%)	139 (8%)

^a Нежелательные явления, включенные в таблицу, представляют собой все явления, зарегистрированные в исследованиях лечения с частотой $\geq 1\%$ в группе пациентов, принимающих ТАМИФЛЮ по 75 мг два раза в день.

^b Большинство участников получали плацебо; 254 участника из рандомизированного, открытого исследования профилактики после контакта с зараженными совместно проживающими лицами не получали плацебо или профилактическую дозу.

Дополнительные нежелательные явления, возникавшие у $<1\%$ пациентов, получавших ТАМИФЛЮ для лечения, включали нестабильную стенокардию, анемию, псевдомембранозный колит, перелом плечевой кости, пневмонию, пирексию и перитонзиллярный абсцесс.

Исследования лечения у детей

Всего 1032 ребенка в возрасте от 1 до 12 лет (включая 698 здоровых детей в возрасте от 1 до 12 лет и 334 детей с астмой в возрасте от 6 до 12 лет) приняли участие в контролируемых клинических исследованиях ТАМИФЛЮ для лечения гриппа. Всего 515 детей получили лечение лекарственным средством ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутрь.

Нежелательные явления, возникавшие у $\geq 1\%$ участников, принимавших ТАМИФЛЮ, представлены в таблице 5. Самым частым сообщаемым нежелательным явлением была рвота. Другие явления, которые сообщались чаще у детей, принимавших ТАМИФЛЮ, включали боль в животе, носовое кровотечение, нарушения со стороны уха и конъюнктивит. Данные явления обычно возникали однократно и проходили сами, несмотря на продолжение дозирования, лечение было прекращено из-за нежелательных явлений в 8 из 515 (2%) случаев.

Профиль нежелательных явлений для подростков был схож с таковым, описанным для взрослых участников и пациентов детского возраста от 1 до 12 лет.

Исследования профилактики с участием пациентов детского возраста

Пациенты в возрасте от 1 до 12 лет участвовали в исследовании постконтактной профилактики в домохозяйствах, как в качестве нулевых пациентов (n=134), так и в качестве контактов (n=222). Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта были наиболее распространенными, особенно рвота. В отдельном 6-недельном неконтролируемом исследовании сезонной профилактики у детей (n=49)

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

зарегистрированные нежелательные явления соответствовали зарегистрированным ранее (см. таблицу 5).

Таблица 5 Наиболее распространенные нежелательные явления, возникающие у детей в возрасте от 1 до 12 лет в исследованиях при гриппе, распространяющимся естественным путем

Нежелательное явление ^a	Исследования лечения ^b		Исследование профилактики в домохозяйствах ^c					
	Плацебо N=517		ТАМИФЛЮ 2 мг/кг два раза в день N=515		Без профилактики ^d N=87		Профилактика ТАМИФЛЮ один раз в день ^d N=99	
Рвота	48	(9%)	77	(15%)	2	(2%)	10	(10%)
Диарея	55	(11%)	49	(10%)	–		1	(1%)
Отит среднего уха	58	(11%)	45	(9%)	2	(2%)	2	(2%)
Боль в животе	20	(4%)	24	(5%)	–		3	(3%)
Астма (в том числе обостренная)	19	(4%)	18	(3%)	1	(1%)	1	(1%)
Тошнота	22	(4%)	17	(3%)	1	(1%)	4	(4%)
Носовое кровотечение	13	(3%)	16	(3%)	–		1	(1%)
Пневмония	17	(3%)	10	(2%)	2	(2%)	–	
Нарушение слуха	6	(1%)	9	(2%)	–		–	
Синусит	13	(3%)	9	(2%)	–		–	
Бронхит	11	(2%)	8	(2%)	2	(2%)	–	
Конъюнктивит	2	(<1%)	5	(1%)	–		–	
Дерматит	10	(2%)	5	(1%)	–		–	
Лимфаденопатия	8	(2%)	5	(1%)	–		–	
Нарушение функции барабанной перепонки	6	(1%)	5	(1%)	–		–	

^a Нежелательные явления, включенные в таблицу 5, представляют собой все явления, зарегистрированные в исследованиях лечения с частотой $\geq 1\%$ в группе пациентов, принимающих ТАМИФЛЮ по 75 мг два раза в день.

^b Суммарный анализ данных, полученных в исследованиях ТАМИФЛЮ для лечения гриппа, распространяющегося естественным путем.

^c Рандомизированное, открытое исследование передачи гриппа в домохозяйствах, в котором домашние контакты проходили либо профилактику, либо не профилактику, а лечение, если они заболели. В эту таблицу включены только те контакты, которые проходили профилактику или оставались без профилактики.

^d Однократная доза = основанная на возрасте доза 30 мг, 45 мг или 60 мг.

Профилактические исследования с участием субъектов с ослабленным иммунитетом

В двенадцатинедельном исследовании сезонной профилактики с участием 475 пациентов с ослабленным иммунитетом, в том числе 18 детей в возрасте от 1 до 12 лет, профиль безопасности у 238 пациентов, получавших ТАМИФЛЮ, соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому ранее в других профилактических клинических исследованиях ТАМИФЛЮ.

6.2 Опыт пострегистрационного применения

Следующие нежелательные реакции были выявлены во время пострегистрационного применения ТАМИФЛЮ. Поскольку сообщения об этих реакциях поступают от популяции неопределенного размера в добровольном порядке, невозможно достоверно

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с приемом ТАМИФЛЮ.

Организм в целом: отек лица или языка, аллергия, анафилактические/анафилактоидные реакции, гипотермия

Дерматологические реакции: сыпь, дерматит, крапивница, экзема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.1)]

Со стороны пищеварительной системы: гепатит, отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени

Со стороны сердца: аритмия

Со стороны ЖКТ: желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический колит

Неврологические нарушения: судороги

Нарушение обмена веществ: обострение диабета

Нарушения психики: ненормальное поведение, делирий, включая такие симптомы, как галлюцинации, тревожное возбуждение, тревожность, измененный уровень сознания, спутанность сознания, ночные кошмары, бред [см. раздел «Особые указания и меры предосторожности» (5.2)]

7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Вакцины против гриппа

Оценку одновременного применения лекарственного средства ТАМИФЛЮ с интраназальной живой аттенуированной вакциной не проводили. Однако из-за возможного взаимодействия между этими лекарственными средствами не следует вводить живую ослабленную гриппозную вакцину в течение 2 недель до или через 48 часов после приема ТАМИФЛЮ, если она не назначена по медицинским показаниям. Беспокойство по поводу возможного взаимодействия возникает из-за способности противовирусных препаратов ингибировать репликацию живого вакцинного вируса. Трехвалентную инактивированную противогриппозную вакцину можно вводить в любое время относительно применения ТАМИФЛЮ.

Общий профиль лекарственного взаимодействия осельтамивира

Информация, полученная в фармакологических и фармакокинетических исследованиях осельтамивира, позволяет считать, что клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны. Осельтамивир под действием эстераз, расположенных преимущественно в печени, экстенсивно превращается в осельтамивира карбоксилат. Лекарственные взаимодействия, обусловленные конкуренцией с эстеразами, в литературе подробно не освещаются. Низкая степень связывания осельтамивира и осельтамивира карбоксилата с белками позволяет предположить, что взаимодействие, обусловленное вытеснением лекарственного средства из связи с белками, маловероятно.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что ни осельтамивир, ни осельтамивира карбоксилат не являются предпочтительным субстратом для оксидаз со смешанной функцией P450 или для глюкуронилтрансфераз.

Маловероятны клинически значимые лекарственные взаимодействия, связанные с конкуренцией за канальцевую секрецию, принимая во внимание резерв безопасности для большинства подобных препаратов, пути выведения осельтамивира карбоксилата (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция), а также выводящую способность каждого из путей. Одновременное применение с пробенецидом приводит к увеличению концентрации осельтамивира карбоксилата примерно в два раза (за счет

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

снижения активной анионной канальцевой секреции в почках). Однако коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом не требуется, учитывая резерв безопасности осельтамивира карбоксилата.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия при одновременном приеме осельтамивира с амоксициллином, ацетаминофеном, аспирином, циметидином, антацидами (гидроксидами магния и алюминия и карбонатами кальция) или варфарином.

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

8.1 Применение у беременных женщин

Категория безопасности применения лекарственного средства при беременности: C

Существует недостаточно клинических данных, на основании которых можно проводить оценку риска применения ТАМИФЛЮ для беременных женщин или развивающегося плода. Исследования влияния на развитие эмбриона и плода проводили на крысах (50, 250 и 1500 мг/кг/день) и кроликах (50, 150 и 500 мг/кг/день), которым лекарственное средство вводили перорально. Относительное воздействие при этих дозах соответствовало 2-м, 13-ти и 100 кратным дозам воздействия на человека у крыс, и 4-х, 8-ми и 50-ти кратным дозам воздействия на человека у кроликов. Фармакокинетические исследования показали, что воздействие на плод наблюдалось у обоих видов. В исследовании на крысах минимальное токсическое действие на материнский организм было отмечено в группе дозы 1500 мг/кг/день. В исследовании на кроликах наблюдалось незначительное и выраженное токсическое действие на материнский организм в группах доз 150 и 500 мг/кг/день, соответственно. В этих исследованиях было отмечено дозозависимое увеличение частоты развития различных незначительных скелетных дефектов и видоизменений у подвергнутого воздействию потомства. Тем не менее, индивидуальная частота новых случаев каждой скелетной аномалии или видоизменений оставалась в пределах фоновой частоты исследуемых видов.

Поскольку исследования репродуктивной функции у животных не всегда позволяют предсказать реакции у человека и не существует адекватных и контролируемых исследований применения лекарственного средства у беременных женщин, ТАМИФЛЮ следует использовать во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

8.3 Применение у кормящих матерей

У кормящих крыс осельтамивир и осельтамивира карбоксилат выделяются с молоком. Неизвестно, выделяется ли осельтамивир и/или осельтамивира карбоксилат с грудным молоком. Поэтому ТАМИФЛЮ следует использовать только в том случае, если потенциальная польза для кормящей матери оправдывает потенциальный риск для вскармливаемого грудью ребенка.

8.4 Применение у пациентов детского возраста

Безопасность и эффективность ТАМИФЛЮ у пациентов детского возраста младше одного года не была установлена. ТАМИФЛЮ не должен использоваться ни для лечения, ни для профилактики гриппа у пациентов детского возраста в возрасте до 1 года из-за неизвестной клинической значимости доклинических токсикологических данных животных для младенцев [см. раздел «Доклиническая токсикология» (13.2)].

8.5 Применение у пациентов пожилого возраста

Из общего числа субъектов, участвующих в клинических исследованиях ТАМИФЛЮ для лечения гриппа, 19% были в возрасте 65 лет и старше, тогда как 7% были в возрасте 75 лет и старше. Из общего числа пациентов, участвующих в клинических исследованиях ТАМИФЛЮ для профилактики гриппа, 25% были в возрасте 65 лет и старше, в то время как 18% были в возрасте 75 и старше. Никаких общих различий в безопасности или

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

эффективности между этими субъектами и более молодыми субъектами не наблюдалось. В других клинических испытаниях также не было выявлено различий в ответах на лечение у пожилых и более молодых субъектов.

Безопасность ТАМИФЛЮ у пациентов пожилого возраста была установлена в клинических исследованиях, в которых приняли участие 741 человек (374 из них получали плацебо, а 362 - ТАМИФЛЮ). Была отмечена некоторая сезонная изменчивость в результатах клинической эффективности [см. раздел «Клинические исследования» (14.1)].

Безопасность и эффективность лекарственного средства были продемонстрированы у пожилых пациентов в домах престарелых, которые принимали ТАМИФЛЮ в течение не более 42 дней для профилактики гриппа. Многие из этих людей страдали заболеваниями сердца и/или органов дыхательной системы, и большинство из них были вакцинированы в этом сезоне [см. раздел «Клинические исследования» (14.2)].

8.6 Применение у пациентов с нарушением функции почек

Коррекция дозы рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина в сыворотке крови от 10 до 30 мл/мин [см. раздел «Способ применения и дозы» (2.4) и «Клиническая фармакология» (12.3)]. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе или непрерывном перитонеальном диализе, рекомендованные схемы лечения отсутствуют.

8.7 Применение у пациентов с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. Безопасность и фармакокинетика лекарственного средства у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась [см. раздел «Способ применения и дозы» (2.5) и «Клиническая фармакология» (12.3)].

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время случаев передозировки не описано. Разовые дозы Тамифлю до 1000 мг переносились хорошо, за исключением тошноты и рвоты.

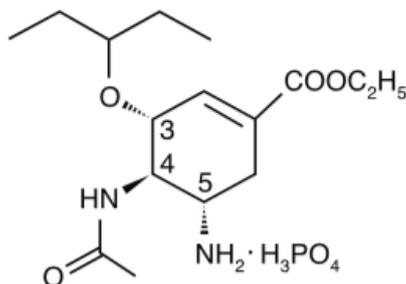
11 ОПИСАНИЕ

ТАМИФЛЮ (осельтамивира фосфат) выпускается в виде капсул, содержащих осельтамивир 30 мг, 45 мг или 75 мг для перорального применения, в форме осельтамивира фосфата, и в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь, который при восстановлении водой в соответствии с указаниями содержит 6 мг/мл осельтамивира основания. В дополнение к действующему веществу каждая капсула также содержит крахмал прежелатинизированный, тальк, повидон К30, кроскармеллозу натрия и натрия стеарилфумарат. Оболочка капсулы 30 мг содержит желатин, титана диоксид, краситель железа оксид желтый и краситель железа оксид красный. Оболочка капсулы 45 мг содержит желатин, титана диоксид и краситель железа оксид черный. Оболочка капсулы 75 мг содержит желатин, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид черный и краситель железа оксид красный. На каждую капсулу нанесена надпись синими чернилами, содержащими краситель синий № 2 для химической и пищевой промышленности. В дополнение к действующему веществу порошок для приготовления суспензии для приема внутрь содержит сорбитол, моносодия цитрат, ксантановую смолу, титана диоксид, ароматизатор Тутти-Фрутти, натрия бензоат и натрия сахарин.

Осельтамивира фосфат представляет собой белое кристаллическое твердое вещество с химическим наименованием (3R,4R,5S)-4-ацетиламино-5-амино-3-(1-этилпропокси)-1-циклогексен-1-карбоновой кислоты, этиловый эфир, фосфат (1:1). Химическая формула - $C_{16}H_{28}N_2O_4$ (свободное основание). Молекулярная масса составляет 312,4 для свободного

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

основания осельтамивира и 410,4 для фосфатной соли осельтамивира. Структурная формула представлена ниже:



12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Осельтамивир является противовирусным препаратом [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.4)].

12.3 Фармакокинетика

Всасывание и биодоступность

После приема внутрь осельтамивира фосфата осельтамивир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и экстенсивно превращается в осельтамивира карбоксилат под действием печеночных и кишечных эстераз. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде осельтамивира карбоксилата. Концентрация осельтамивира составляет менее 5% от общей концентрации после приема внутрь (см. таблицу 6).

Таблица 6 Средние (% КВ) фармакокинетические параметры осельтамивира и осельтамивира карбоксилата после многократного приема капсул по 75 мг дважды в день (n=20)

Показатель	Осельтамивир	Осельтамивира карбоксилат
C_{\max} (нг/мл)	65 (26)	348 (18)
AUC_{0-12h} (нг ч/мл)	112 (25)	2719 (20)

Плазменные концентрации осельтамивира карбоксилата пропорциональны дозам не более 500 мг два раза в день.

Совместный прием с пищей не оказывает существенного влияния на достижение пиковой концентрации осельтамивира карбоксилата в плазме (551 нг/мл натощак и 441 нг/мл после приема пищи) и на площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (6218 нг•ч/мл натощак и 6069 нг•ч/мл после приема пищи).

Распределение

Объем распределения (V_{ss}) осельтамивира карбоксилата после внутривенного введения 24 субъектам находился в диапазоне от 23 до 26 литров.

Связь осельтамивира карбоксилата с белками плазмы человека низкая (3%). Связь осельтамивира с белками плазмы составляет 42%, что недостаточно, чтобы служить причиной существенных лекарственных взаимодействий.

Метаболизм

Осельтамивир экстенсивно превращается в осельтамивира карбоксилат под действием эстераз, находящихся преимущественно в печени. Ни осельтамивир, ни осельтамивира карбоксилат не являются субстратами или ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450.

Выведение

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

Осельтамивир выводится (>90%) в виде осельтамивира карбоксилата преимущественно почками. Концентрация осельтамивира в плазме снижается с периодом полувыведения от 1 до 3 часов у большинства субъектов после приема внутрь. Осельтамивира карбоксилат не подвергается дальнейшей трансформации и выводится с мочой. Концентрация осельтамивира карбоксилата в плазме снижается с периодом полувыведения от 6 до 10 часов у большинства субъектов после приема внутрь. Осельтамивира карбоксилат выводится полностью (>99%) почками. Почечный клиренс (18,8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7,5 л/ч), что указывает на то, что лекарственное средство выводится еще и путем канальцевой секреции. С калом выводится менее 20% меченой радиоактивным изотопом дозы.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек

При приеме 100 мг осельтамивира фосфата два раза в день в течение 5 дней у пациентов с различной степенью нарушения функции было отмечено, что воздействие осельтамивира карбоксилата обратно пропорциональна снижению функции почек. Воздействие осельтамивира карбоксилата у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек, которым осельтамивир вводили в разных режимах дозирования, описано в таблице 7.

Таблица 7 Воздействие осельтамивира карбоксилата у пациентов с нормальным и сниженным клиренсом креатинина сыворотки крови

Показатель	Нормальная функция почек			Нарушение функции почек				
	75 мг один раз в день	75 мг два раза в день	150 мг два раза в день	Клиренс креатинина <10 мл/мин		Клиренс креатинина > 10 и <30 мл/мин		
				Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ	Гемодиализ	75 мг в день	75 мг через день	30 мг в день
				30 мг раз в неделю	30 мг через день Цикл ГД			
C _{max}	259*	348*	705*	766	850	1638	1175	655
C _{min}	39*	138*	288*	62	48	864	209	346
AUC ₄₈ [†]	7476*	10876*	21864*	17381	12429	62636	21999	25054

* Наблюдаемые значения. Все остальные значения прогнозируются.

† AUC нормируется к 48 часам.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

В клинических исследованиях воздействие осельтамивира карбоксилата на пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не изменялось [см. раздел «Способ применения и дозы» (2.5) и «Применение в особых группах пациентов» (8.7)].

Пациенты детского возраста

Фармакокинетику осельтамивира и осельтамивира карбоксилата оценивали в фармакокинетическом исследовании с однократным введением дозы у пациентов детского возраста в возрасте от 5 до 16 лет (n=18) и у небольшого числа пациентов детского возраста в возрасте от 3 до 12 лет (n=5), включенных в клиническое исследование. Скорость выведения пролекарства и активного метаболита у детей младшего возраста выше, чем у взрослых, что приводит к более низкому воздействию по отношению к конкретной дозе в мг/кг. В случае осельтамивира карбоксилата общий кажущийся клиренс линейно уменьшается с увеличением возраста (до 12 лет). Фармакокинетика осельтамивира у пациентов детского возраста старше 12 лет такая же, как у взрослых.

Пациенты пожилого возраста

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

У больных старческого возраста (65 - 78 лет) воздействие активного метаболита в равновесном состоянии на 25-35% выше, чем у более молодых пациентов при назначении аналогичных доз осельтамивира. Период полувыведения лекарственного средства у пациентов пожилого и старческого возраста существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. С учетом данных по воздействию лекарственного средства и его переносимости пациентами пожилого и старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется [см. раздел «Способ применения и дозы» (2.6)].

12.4 Микробиологические параметры

Механизм действия

Осельтамивир фосфат представляет собой пролекарство этилового эфира, требующее сложноэфирного гидролиза для превращения в активную форму, осельтамивира карбоксилат. Осельтамивира карбоксилат является ингибитором нейраминидазы вирусов гриппа, влияющим на процесс высвобождения вирусных частиц.

Противовирусная активность

Противовирусную активность и ингибирующую активность нейраминидазы осельтамивира карбоксилата в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов вируса гриппа определяли в культуре клеток и биохимических анализах. Концентрации осельтамивира карбоксилата, необходимые для ингибирования вируса гриппа в культуре клеток, сильно варьировались в зависимости от используемого метода анализа и испытуемого вируса. Эффективные концентрации 50% и 90% (EC₅₀ и EC₉₀) находились в диапазоне от 0,0008 мкМ до > 35 мкМ и от 0,004 мкМ до > 100 мкМ соответственно (1 мкМ = 0,284 мкг/мл). В анализе нейраминидазы с флуоресцентно-меченым субстратом MUNANA медиана значений IC₅₀ осельтамивира в отношении клинических изолятов гриппа А/Н1N1, гриппа А/Н3N2 и гриппа В составила 2,5 нМ (диапазон 0,93-4,16 нМ, N=74), 0,96 нМ (диапазон 0,13-7,95 нМ, N=774) и 60 нМ (20-285 нМ, N=256), соответственно. Взаимосвязь между противовирусной активностью в культуре клеток, ингибирующей активностью в анализе на нейраминидазу и ингибированием репликации вируса гриппа у людей не установлена.

Резистентность

Изоляты вируса гриппа типа А со сниженной чувствительностью к осельтамивира карбоксилату подвергали серийному пассажу в присутствии увеличивающихся концентраций осельтамивира карбоксилата из клинических изолятов, собранных во время лечения осельтамивиром, и из вирусных изолятов, отобранных в ходе исследований наблюдения территориальной популяции. Снижение чувствительности к осельтамивира карбоксилату может быть связано с мутациями, приводящими к аминокислотным заменам белков вирусной нейраминидазы и/или гемагглютинина. Изменения вирусной нейраминидазы, которые были связаны со снижением чувствительности к осельтамивира карбоксилату, обобщены в таблице 8. Замены гемагглютинина, связанные с резистентностью к осельтамивиру, включают А28Т и R124М в гриппе А Н3N2 и Н154Q в Н1N9, реассортантном вирусе человека/птицы.

Таблица 8 Аминокислотные замены нейраминидазы, наблюдаемые в исследованиях лечения осельтамивиром или исследованиях наблюдения территориальной популяции.

Аминокислотная замена	Тип/ Подтип гриппа	Источник
Каталитический остаток		
R292K	A N2	Клинические исследования Roche, публикации, наблюдение ^a

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

Каркасные остатки		
H275Y	A N1	Клинические исследования Roche, публикации, наблюдение ^a
N294S	A N1, N2	Публикации
E119V	A N2	Клинические исследования Roche, публикации, наблюдение ^a
Делеция SASG245-248	A N2	Клиническое исследование Roche
I222V	A N2	Публикация
I222T	B	Публикация
D198N	B	Публикация, наблюдение ^a
D198E	B	Наблюдение ^a
R371K	B	Наблюдение ^a
G402S	B	Публикация

^a Мутации, выявленные только по данным наблюдений; популяция и использование ТАМИФЛЮ неизвестно

Селекция вирусов гриппа А, устойчивых к осельтамивиру, может с большей частотой происходить у детей. Частота резистентности к осельтамивиру, связанная с лечением, в исследованиях лечению у детей составляла 27% до 37% и от 3% до 18% (от 3/11 до 7/19 и от 1/34 до 9/50 изолятов после лечения, соответственно) для гриппа А/Н1N1 и гриппа А/Н3N2 соответственно. Частота отбора резистентности к осельтамивиру и распространенность такого резистентного вируса варьируются в зависимости от сезона и региона.

Циркулирующие штаммы сезонного гриппа, экспрессирующие мутации, обуславливающие резистентность к нейраминидазе, наблюдались у лиц, которые не получали лечение осельтамивиром. Мутация, обуславливающая резистентность к осельтамивиру, H275Y была обнаружена в >99% циркулирующих в США изолятов гриппа Н1N1 2008 года. Грипп Н1N1 2009 года («свиной грипп») был почти одинаково восприимчив к осельтамивиру. При принятии решения о том, следует ли использовать ТАМИФЛЮ, врачи, назначающие лечение, должны учитывать имеющуюся у ЦКЗ информацию о моделях лекарственной восприимчивости к гриппу и эффектах лечения.

Перекрестная резистентность

Перекрестная резистентность между осельтамивиром и занамивиром наблюдалась в биохимических анализах нейраминидазы. Мутации, обуславливающие резистентность к осельтамивиру, H275Y (нумерация N1) или N294S (нумерация N2), наблюдаемые в подтипе нейраминидазы N1, и мутации, обуславливающие резистентность к осельтамивиру, E119V или N294S, наблюдаемые в подтипе N2 (нумерация N2), связаны со сниженной восприимчивостью к осельтамивиру, но не к занамивиру. Мутации, обуславливающие резистентность к занамивиру, Q136K и K150T, наблюдаемые у нейраминидазы N1, или Мутации, обуславливающие резистентность к занамивиру, S250G, наблюдаемые у гриппа В, обеспечивают сниженную восприимчивость к занамивиру, но не к осельтамивиру. Мутация, обуславливающая резистентность к осельтамивиру, R292K, наблюдаемая в N2, и мутации, обуславливающие резистентность к осельтамивиру, I222T, D198E/N, R371K или G402S, наблюдаемые в нейраминидазе гриппа В, обеспечивают сниженную восприимчивость как к осельтамивиру, так и занамивиру. Как правило, аминокислотные замены в каталитических остатках нейраминидазы обеспечивают перекрестную резистентность к другим ингибиторам нейраминидазы, тогда как замены в

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

каркасных остатках могут обеспечивать или не обеспечивать перекрестную резистентность.

Не было выявлено ни одной аминокислотной замены, которая могла бы обеспечить перекрестную резистентность между классом ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) и классом ингибиторов ионных каналов M2 (амантадин, римантадин). Однако вирус может нести мутацию, связанную с ингибитором нейраминидазы, в нейраминидазе и мутацию, связанную с ингибитором ионного канала M2, в M2 и, следовательно, может быть резистентным к обоим классам ингибиторов. Клиническая значимость оценки фенотипической перекрестной устойчивости не установлена.

Иммунный ответ

Исследований взаимодействия осельтамивира с противогриппозной вакциной не проводили. В исследованиях с естественным и экспериментальным заражением гриппом лечение ТАМИФЛЮ не влияло на обычный процесс антителообразования в ответ на инфекцию.

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенность, мутагенность и влияние на репродуктивную функцию

В двухлетних исследованиях канцерогенности на мышах и крысах, ежедневно получавших пероральные дозы пролекарства осельтамивира фосфата до 400 мг/кг и 500 мг/кг соответственно, пролекарство и активная форма осельтамивира карбоксилата не вызывали статистически значимого увеличения опухолей по сравнению с контрольными группами. Средние максимальные суточные дозы пролекарства у мышей и крыс были примерно в 130 и 320 раз соответственно выше, чем у людей в предлагаемой клинической дозе на основании сравнений AUC. Соответствующие резервы безопасности воздействия активного метаболита, осельтамивира карбоксилата, были в 15 и 50 раз.

Не было выявлено мутагенных свойств осельтамивира в тесте Эймса, тесте хромосомных aberrаций на лимфоцитах человека с метаболической активацией и без нее, в микроядерном тесте на мышах. Положительный результат получен в тесте клеточных трансформаций на клетках сирийского хомячка (SHE). Осельтамивира карбоксилат не проявлял мутагенных свойств в тесте Эймса, тесте на клетках лимфомы мышей L5178Y с метаболической активацией и без нее. В тесте на SHE клетках результат был отрицательным.

В исследовании репродуктивной функции и раннего эмбрионального развития, проведенного на крысах, самкам вводили осельтамивир в дозе 50, 250 или 1500 мг/кг/день за 2 недели до спаривания, во время спаривания и по 6-й день беременности. Самцам вводили дозу в течение 4 недель до спаривания, во время спаривания и в течение 2 недель после спаривания. Не было отмечено никакого влияния на фертильность, спаривание или раннее эмбриональное развитие при любом уровне дозы. Самая высокая доза была примерно в 100 раз больше системного воздействия осельтамивира карбоксилата на человека (AUC_{0-24h}).

13.2 Токсикология и (или) фармакология у животных

Однократное пероральное введение осельтамивира в дозе ≥ 657 мг/кг приводило к токсичности, а также к смерти, у 7-дневных крысят, но не оказывало влияния на взрослых крыс. Никакой токсичности не наблюдалось после повторного введения лекарственного средства в дозе не более 500 мг/кг осельтамивира 7-дневным и 21-дневным крысятам. Эта доза 500 мг/кг приблизительно в 280 и 14 раз превышала системное воздействие осельтамивира и осельтамивира карбоксилата соответственно (AUC_{0-24h}) на человека. Клиническая значимость результатов исследования неполовозрелых крыс для младенцев первых месяцев жизни неизвестна.

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Лечение гриппа

Взрослые субъекты

Были проведены два плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследования: одно в США и одно за пределами США. В эти исследования были включены пациенты с температурой тела $>100^{\circ}\text{F}$ ($>37,8^{\circ}\text{C}$), имеющие как минимум один респираторный симптом (кашель, ринит, боль в горле) и один системный симптом (миалгия, озноб/потливость, недомогание, слабость, головная боль) в период циркуляции вируса гриппа среди населения. Кроме того, всем участникам исследований было разрешено принимать жаропонижающие препараты.

Из 1355 пациентов, включенных в эти два исследования, 849 (63%) имели подтвержденный диагноз гриппа (возраст пациентов составлял от 18 до 65 лет, средний возраст - 34 года, 52% - мужчины, 90% принадлежали к европеоидной расе, 31% - курящие). Из этих 849 инфицированных гриппом пациентов 95% страдали гриппом типа А, 3% гриппом типа В и 2% гриппом неидентифицированного типа.

Пациенты начинали получать ТАМИФЛЮ в течение срока до 40 часов после появления симптомов. Во время исследования пациенты оценивали степень тяжести основных симптомов гриппа как «симптом отсутствует», «слабо выражен», «средне выражен», «ярко выражен». Время до разрешения симптомов гриппа рассчитывали как время от начала лечения до облегчения всех симптомов гриппа (заложенность носа, боль в горле, кашель, ломота, слабость, головная боль, озноб/потливость), т.е. когда все симптомы оценивались как слабо выраженные или отсутствующие. В обоих исследованиях у инфицированных вирусом гриппа пациентов при приеме ТАМИФЛЮ в рекомендованных дозах (75 мг два раза в день в течение 5 дней) медиана времени до разрешения симптомов достоверно снижалась на 1,3 дня в сравнении с плацебо. Субгрупповой анализ этих исследований по полу не выявил различий в эффекте лечения ТАМИФЛЮ у мужчин и женщин.

При лечении гриппа у пациентов, получавших лечение ТАМИФЛЮ по 150 мг два раза в день в течение 5 дней, повышения эффективности обнаружено не было.

Пациенты пожилого возраста

Три двойных слепых плацебо-контролируемых исследования у пациентов ≥ 65 лет были проведены на протяжении трех последовательных сезонов. Критерии включения в исследования были аналогичны критериям для взрослых, за исключением лихорадки, определяемой как $>97.5^{\circ}\text{F}$ ($> 36,^{\circ}\text{C}$). Из 741 пациента 476 (65%) были инфицированы вирусом гриппа. Из 476 пациентов, инфицированных вирусом гриппа, у 95% был вирус гриппа типа А, у 5% вирус гриппа типа В.

Объединенный анализ показал, что при приеме ТАМИФЛЮ в рекомендованных дозах (75 мг два раза в день в течение 5 дней) медиана времени до разрешения симптомов у пациентов, инфицированных вирусом гриппа, получавших ТАМИФЛЮ, снижалась на 1 день по сравнению с плацебо ($p=\text{NS}$). Тем не менее, величина эффекта лечения между исследованиями варьировалась.

Пациенты детского возраста

Одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лечения с участием детей в возрасте от 1 до 12 лет (средний возраст 5 лет), у которых была отмечена лихорадка ($>100^{\circ}\text{F}/> 37,8^{\circ}\text{C}$) и один респираторный симптом (кашель или насморк) было проведено в период циркуляции вируса гриппа среди населения. В этом исследовании из 698 пациентов 452 (65%) были инфицированы вирусом гриппа (50% — мужского пола, 68% принадлежали к европеоидной расе). Из этих 452 пациентов 67% были инфицированы вирусом гриппа типа А и 33% — вирусом гриппа типа В.

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

Первичным критерием эффективности в этом исследовании была продолжительность заболевания, которую определяли как период времени, в течение которого выполнялись 4 условия: уменьшение кашля, насморка, разрешение лихорадки, возвращение к нормальному самочувствию и обычной активности. Лечение ТАМИФЛЮ в дозе 2 мг/кг два раза в день ежедневно, начатое в первые 48 часов после возникновения симптомов, значительно снижало продолжительность заболевания на 1,5 дня по сравнению с плацебо. Субгрупповой анализ этого исследования по полу не выявил различий в эффекте лечения ТАМИФЛЮ у детей мужского и женского пола.

14.2 Профилактика гриппа

Взрослые субъекты

Эффективность ТАМИФЛЮ для профилактики гриппа, распространяющегося естественным путем, была продемонстрирована в трех исследованиях сезонной профилактики гриппа и в исследовании постконтактной профилактики в семьях. Первичным показателем эффективности во всех этих исследованиях была частота возникновения лабораторно подтвержденных клинических случаев гриппа - температура в полости рта $\geq 99.0^{\circ}\text{F}$ ($\geq 37,2^{\circ}\text{C}$), наличие по крайней мере одного респираторного симптома (кашель, боль в горле, заложенность носа) и как минимум одного системного симптома (ломота, слабость, головная боль, озноб/потливость), зарегистрированных в течение 24 часов, плюс либо вирусологически положительная проба, либо четырехкратное повышение титра вирусных антител.

Объединенный анализ двух исследований сезонной профилактики гриппа у здоровых невакцинированных взрослых (в возрасте от 13 до 65 лет) показал, что применение ТАМИФЛЮ в дозе 75 мг один раз в день ежедневно в течение 42 дней во время вспышки гриппа в популяции снижало частоту лабораторно подтвержденных клинических случаев гриппа с 5% (25/519) в группе плацебо до 1% (6/520) в группе, получавшей ТАМИФЛЮ.

В исследовании сезонной профилактики заболевания у пожилых резидентов домов престарелых с медицинским обслуживанием применение режима ТАМИФЛЮ 75 мг один раз в день в течение 42 дней привело к снижению частоты возникновения лабораторно подтвержденных случаев клинического гриппа с 4% (12/272) в группе плацебо до <1% (1/276) в группе ТАМИФЛЮ. Примерно 80% указанных лиц пожилого возраста были вакцинированы, у 14% субъектов наблюдались хронические нарушения проходимости дыхательных путей, а у 43% - расстройства сердечной деятельности.

В исследовании постконтактной профилактики у домашних контактов нулевого пациента (возраст ≥ 13 лет) применение режима ТАМИФЛЮ 75 мг один раз в день, начавшееся в течение 2 дней после появления симптомов у нулевого пациента и продолжавшееся 7 дней, привело к снижению частоты возникновения лабораторно подтвержденных случаев клинического гриппа с 12% (24/200) в группе плацебо до 1% (2/205) в группе ТАМИФЛЮ. Нулевые пациенты не получали ТАМИФЛЮ в ходе исследования.

Пациенты детского возраста

Эффективность ТАМИФЛЮ в профилактике гриппа, распространяющегося естественным путем, была продемонстрирована в ходе рандомизированного открытого исследования постконтактной профилактики в домохозяйствах, в которое были включены дети в возрасте от 1 года до 12 лет как в качестве нулевых пациентов, так и в качестве семейных контактов. Все нулевые пациенты в данном исследовании получали лечение. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была частота возникновения лабораторно подтвержденных случаев клинического гриппа в домохозяйстве. Лабораторно подтвержденный клинический грипп определялся как температура в полости рта $\geq 100^{\circ}\text{F}/37,8^{\circ}\text{C}$ и кашель и/или ринит, наблюдаемые на протяжении последних 48 часов, дополненные положительным результатом выделения вирусов либо увеличением

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

титров вирусных антител не менее чем в четыре раза от исходного уровня или при посещении больного. Среди домашних контактов в возрасте от 1 года до 12 лет, еще не выделяющих вирус на исходном уровне, применение ТАМИФЛЮ в форме суспензии для приема внутрь от 30 мг до 60 мг один раз в день в течение 10 дней привело к снижению частоты возникновения лабораторно подтвержденных случаев клинического гриппа с 17% (18/106) в группе, не получавшей профилактического лечения, до 3% (3/95) в группе, получавшей профилактику.

Субъекты с ослабленным иммунитетом

Двойное слепое исследование с контролем плацебо было проведено с целью изучения сезонной профилактики гриппа с участием 475 субъектов с ослабленным иммунитетом (включая 18 пациентов детского возраста в возрасте от 1 года до 12 лет), которым была проведена трансплантация паренхиматозных органов (n=388; печень, почка, печень и почка) или трансплантация кроветворных стволовых клеток (n=87). Медиана времени с момента проведения трансплантации паренхиматозных органов составила 1105 дней для испытуемых в группе плацебо и 1379 дней для субъектов в группе осельтамивира. Медиана времени с момента проведения трансплантации кроветворных стволовых клеток составила 424 дня для испытуемых в группе плацебо и 367 дней для субъектов в группе осельтамивира. Примерно 40% испытуемых были вакцинированы противогриппозной вакциной перед участием в исследовании. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании была частота возникновения подтвержденных случаев клинического гриппа, определяемого как температура в полости рта >99,0°F/37,2°C и кашель и/или ринит, наблюдаемые на протяжении последних 24 часов, дополненные положительной вирусной культурой либо четырехкратным увеличением титров вирусных антител от исходного уровня. Показатели частоты возникновения подтвержденного клинического гриппа составили 3% (7/238) в группе, не получавшей ТАМИФЛЮ, и 2% (5/237) в группе, получавшей ТАМИФЛЮ; данное различие не было статистически значимым. Вторичный анализ для лабораторного подтверждения гриппа проводился с использованием тех же клинических симптомов и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR). Среди субъектов, еще не выделяющих вирус на исходном уровне, частота развития клинического гриппа, подтвержденного результатами RT-PCR, составила 3% (7/231) в группе, не получавшей ТАМИФЛЮ, и <1% (1/232) в группе, получавшей ТАМИФЛЮ.

16 ФОРМА ВЫПУСКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

Капсулы ТАМИФЛЮ

Капсулы 30 мг (30 мг эквивалента свободного основания фосфатной соли в чистом основании): твердые желатиновые капсулы светло-желтого цвета. Надпись «ROCHE» напечатана синими чернилами на светло-желтом корпусе, надпись «30 мг» напечатана синими чернилами на светло-желтой крышке. Капсулы в блистерных упаковках по 10 штук (NDC [Национальный код лекарственных средств] 0004-0802-85).

Капсулы 45 мг (45 мг эквивалента свободного основания фосфатной соли в чистом основании): твердые желатиновые капсулы серого цвета. Надпись «ROCHE» напечатана синими чернилами на сером корпусе, надпись «45 мг» напечатана синими чернилами на серой крышке. Капсулы в блистерных упаковках по 10 штук (NDC 0004-0801-85).

Капсулы 75 мг (75 мг эквивалента свободного основания фосфатной соли в чистом основании): твердые желатиновые капсулы серого/светло-желтого цвета. Надпись «ROCHE» напечатана синими чернилами на сером корпусе, надпись «75 мг» напечатана синими чернилами на светло-желтой крышке. Капсулы в блистерных упаковках по 10 штук (NDC 0004-0800-85).

Хранение

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

Капсулы следует хранить при 25°C (77°F); возможны колебания температуры от 15° до 30°C (59° до 86°F) [Смотрите Фарм. США «Контролируемая комнатная температура»].

ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутри

Выпускается в виде белой порошкообразной смеси в стеклянном флаконе. После восстановления получают суспензию для приема внутри белого цвета с фруктовым (тутти-фрутти) запахом. После восстановления посредством добавления 55 мл воды из каждого флакона получают 60 мл суспензии для приема внутри, что эквивалентно 360 мг основания осельтамивира (6 мг/мл). Каждый флакон снабжен адаптером и пероральным дозатором объемом 10 мл (NDC 0004-0820-09).

Хранение

Хранить сухой порошок при температуре 25°C (77°F); возможны колебания температуры от 15° до 30°C (от 59° до 86°F) [Смотрите Фарм. США «Контролируемая комнатная температура»].

Хранить восстановленную суспензию в холодильнике в течение не более 17 суток при температуре от 2° до 8°C (от 36° до 46°F). Не замораживать. Как вариант, восстановленную суспензию можно хранить в течение не более 10 суток при температуре 25°C (77°F); возможны колебания температуры от 15° до 30°C (от 59° до 86°F) [Смотрите Фарм. США «Контролируемая комнатная температура»].

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Смотрите утвержденную Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США инструкцию для пациентов («Информация для пациента»).

17.1 Информация для пациентов

Пациенты и/или лица, осуществляющие уход, должны быть проинформированы о риске тяжелых аллергических реакций (включая анафилаксию) и серьезных кожных реакциях; в случае возникшей или подозреваемой аллергической реакции следует прекратить применение ТАМИФЛЮ и немедленно обратиться за медицинской помощью.

Пациенты и/или лица, осуществляющие уход, должны быть проинформированы о риске психоневрологических явлений на фоне гриппа; в случае признаков ненормального поведения при применении ТАМИФЛЮ следует обратиться к лечащему врачу. Лечащий врач примет решение относительно продолжения терапии с применением ТАМИФЛЮ.

Пациентов необходимо проинструктировать о том, что начинать применение ТАМИФЛЮ следует как можно раньше после появления первых симптомов гриппа. Профилактику также следует начинать как можно раньше после контакта, согласно рекомендации лечащего врача.

Пациентов следует проинструктировать о том, что пропущенную дозу необходимо принять по возможности как можно раньше, кроме случаев, когда до приема следующей дозы остается не более 2 часов; в дальнейшем следует соблюдать обычный режим применения ТАМИФЛЮ.

ТАМИФЛЮ не является заменой вакцинации против гриппа. Ежегодную вакцинацию следует проводить с соблюдением требований руководящих указаний по иммунизации.

Один флакон ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутри содержит примерно 11 г сорбитола. Одна доза ТАМИФЛЮ 75 мг для приготовления суспензии для приема внутри содержит 2 г сорбитола. Для пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы данное количество сорбитола превышает максимально допустимую суточную дозу и может вызывать диспепсию и диарею.



ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат), капсулы
ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат) для приготовления суспензии для приема
внутри

Дистрибьютор:

Genentech USA, Inc.

Член группы компаний Roche

1 ДНА Вэй,

Южный Сан-Франциско, СА 94-080-4990

Владелец лицензии:

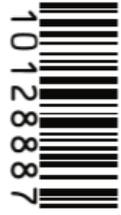
Gilead Sciences, Inc.

Фостер Сити, Калифорния 94404

TUCOS_640796_PI_2011_03(K)
10128887 US 1102.1070



**ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО
МЕДИЦИНСКОМУ
ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА
ТАМИФЛЮ®
(осельтамивира фосфат)**



**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ
ПАЦИЕНТА
ТАМИФЛЮ®
(осельтамивира фосфат)**



**ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО
МЕДИЦИНСКОМУ
ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА
ТАМИФЛЮ®
(осельтамивира фосфат)**



**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ
ПАЦИЕНТА
ТАМИФЛЮ®
(осельтамивира фосфат)**

ОТОРВАТЬ ПО ПЕРФОРИРОВАННОЙ ЛИНИИ И ВЫДАТЬ ПАЦИЕНТУ

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА
ТАМИФЛЮ®
(осельтамивира фосфат)**

Отпускается только по рецепту

Данный листок содержит важную информацию о лекарственном средстве ТАМИФЛЮ [ТАМИФЛУ (ТАМ-ih-flew)]. Внимательно прочитайте данную информацию перед началом лечения. Данная информация не заменяет консультаций с лечащим врачом по поводу состояния вашего состояния либо проводимого у вас или у вашего ребенка лечения. Настоящий листок не содержит перечня всех факторов пользы и рисков, связанных с применением ТАМИФЛЮ. По любым возникшим вопросам в отношении ТАМИФЛЮ вы можете обратиться к своему лечащему врачу. Только лечащий врач может определить, подходит ли ТАМИФЛЮ для вашего случая.

Что представляет собой ТАМИФЛЮ?

ТАМИФЛЮ действует против вируса гриппа, препятствуя его распространению в организме. ТАМИФЛЮ борется с гриппом, атакуя вирус-возбудитель заболевания, а не просто маскируя его симптомы.

ТАМИФЛЮ предназначен для лечения взрослых и детей в возрасте от 1 года, симптомы гриппа у которых наблюдаются на протяжении последних одного-двух дней. ТАМИФЛЮ также уменьшает вероятность развития гриппа у пациентов в возрасте от 1 года, которые подвергаются повышенному риску заражения от лица, заболевшего гриппом. ТАМИФЛЮ также уменьшает вероятность заражения в случае локальной вспышки гриппа.

Что такое «грипп»?

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат)

«Гриппом» называется инфекция, которую вызывает вирус гриппа. Симптомы гриппа следующие: повышенная температура (как правило, 100°F -103°F (37,8°C – 39,4°C) у взрослых; у детей она иногда может быть выше), кашель, боль в горле, насморк или заложенность носа, головные боли, мышечные боли и повышенная утомляемость. «Гриппом» многие часто называют любое состояние, сопровождаемое указанными симптомами, например, простуду; однако настоящий грипп часто является более серьезным заболеванием, длящимся дольше простуды.

Вспышки гриппа происходят примерно один раз в год, как правило, в зимнее время, когда вирус гриппа интенсивно распространяется среди населения. За исключением подобных вспышек, лишь весьма небольшое число респираторных инфекций вызывается вирусом гриппа.

Надо ли мне прививаться от гриппа?

ТАМИФЛЮ не является заменой вакцинации против гриппа. Вам следует продолжать ежегодно прививаться от гриппа, согласно рекомендациям вашего лечащего врача.

Кому не следует применять ТАМИФЛЮ?

Не применяйте ТАМИФЛЮ, если у вас аллергия на главный ингредиент осельтамивира фосфат или на любое из веществ, входящих в состав ТАМИФЛЮ. До начала лечения ваш лечащий врач должен знать, принимаете ли вы какие-либо другие лекарственные средства, беременны ли вы, планируете ли беременность, кормите ли вы грудью. ТАМИФЛЮ, как правило, не рекомендуется к применению во время беременности или грудного вскармливания, поскольку его влияние на здоровье плода или грудного ребенка не изучено.

ТАМИФЛЮ не рекомендуется применять у детей в возрасте до 1 года. Сообщите своему лечащему врачу, страдаете ли вы любыми заболеваниями почек, сердца, дыхательных путей, имеется ли у вас какое-либо серьезное заболевание.

ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутрь содержит сорбитол. Сорбитол может вызывать расстройство желудка и диарею у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

Как принимать ТАМИФЛЮ?

Важно начать применять ТАМИФЛЮ как можно раньше после появления первых симптомов гриппа или после контакта с заболевшим. Если при применении ТАМИФЛЮ, вы чувствуете себя хуже, у вас появляются новые симптомы или отсутствует облегчение симптомов, обратитесь к своему лечащему врачу.

Если у вас грипп: применяйте ТАМИФЛЮ два раза в день на протяжении 5 дней: один раз утром и один раз вечером. Вы должны принять все 10 доз (капсул или суспензии), даже если вы чувствуете себя лучше.

Профилактика гриппа: если кто-то из проживающих с вами заболел гриппом, применяйте ТАМИФЛЮ один раз в день на протяжении 10 дней в соответствии с назначением. В случае вероятных контактов при локальной вспышке гриппа вы можете применять ТАМИФЛЮ на протяжении не более 6 недель. Соблюдайте рекомендации своего лечащего врача относительно продолжительности применения ТАМИФЛЮ.

ТАМИФЛЮ можно применять вне зависимости от приема пищи. Вероятность расстройства желудка уменьшается, если вы принимаете ТАМИФЛЮ с перекусом, молоком или во время приема пищи.

Если вы принимаете ТАМИФЛЮ в форме суспензии для приема внутрь, фармацевт выдаст вам шприц-дозатор, с помощью которого вы будете отмерять точное количество суспензии для дозы. Соблюдайте указания своего лечащего врача по правильному дозированию. Изучите следующие далее инструкции по использованию шприца-дозатора, в случае возникших вопросов обратитесь к фармацевту. Если вы потеряли или повредили

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат)

шприц-дозатор и не можете его использовать, обратитесь к своему лечащему врачу или фармацевту за рекомендациями по правильному дозированию.

Если ТАМИФЛЮ для приготовления суспензии для приема внутрь не доступен, лечащий врач может рассказать вам, как следует правильно открывать ТАМИФЛЮ капсулы и смешивать содержимое с подслащенными жидкостями, такими как обычный или не содержащий сахара шоколадный сироп, кукурузный сироп, карамельный сироп или сахарная вода (растворенный в воде светло-коричневый сахар). Пожалуйста, соблюдайте приведенные ниже инструкции.

Если вы забыли принять препарат, примите пропущенную дозу как можно раньше, если только до следующего приема остается не менее 2 часов. В дальнейшем применяйте ТАМИФЛЮ как обычно. Не принимайте 2 дозы за один прием, пытайтесь компенсировать пропущенную дозу. Если вы пропустили несколько приемов, обратитесь к своему лечащему врачу и следуйте его указаниям.

Какие могут быть побочные эффекты ТАМИФЛЮ?

Самые распространенные побочные эффекты ТАМИФЛЮ - тошнота и рвота. Как правило, они слабо или умеренно выражены. Обычно они наблюдаются в течение первых двух дней лечения. Применение ТАМИФЛЮ вместе с пищей может уменьшить вероятность развития данных побочных эффектов.

Если у вас возникла аллергическая реакция или появилась сильная сыпь, прекратите применение ТАМИФЛЮ и обратитесь к своему лечащему врачу.

У пациентов с гриппом, особенно у детей и подростков, в начале заболевания может иметь место повышенный риск судорог, спутанности сознания или ненормального поведения. Данные явления могут наблюдаться как вскоре после начала применения ТАМИФЛЮ, так и при отсутствии лечения гриппа. Они отмечаются нечасто, но способны стать причиной случайной травмы. Поэтому пациентов необходимо наблюдать на предмет появления необычного поведения; если таковое имеет место, следует незамедлительно обратиться к врачу.

Если в течение двух последних недель вам закапали противогриппозную вакцину в нос, сообщите об этом своему лечащему врачу, прежде чем начать применять ТАМИФЛЮ.

Если у вас появились побочные эффекты, не указанные в данном листке, или если имеющиеся побочные эффекты беспокоят вас, сообщите о них своему лечащему врачу.

Как и где хранить ТАМИФЛЮ?

ТАМИФЛЮ капсулы следует хранить при комнатной температуре (77°F, 25°C) в сухом месте. Хранить в недоступном для детей месте.

ТАМИФЛЮ в виде суспензии для приема внутрь следует хранить в холодильнике (36°-46°F/2°-8°C) не более 17 дней. Не замораживать. Как вариант, суспензию можно хранить при комнатной температуре не более 10 дней. Удалите неиспользованный ТАМИФЛЮ в отходы после завершения курса терапии.

Общие рекомендации в отношении лекарственных средств, отпускаемых по рецепту

Лекарственные средства иногда назначаются для лечения заболеваний, не указанных в листках-вкладышах с информацией для пациентов. Не применяйте ТАМИФЛЮ для лечения заболевания, если лекарственное средство не было назначено. Не передавайте ТАМИФЛЮ другим пациентам, даже если их симптомы схожи с вашими. Лекарственное средство может им не подходить.

В данном листке подытожены наиболее важные сведения о ТАМИФЛЮ. Если вы хотите знать больше, обратитесь к своему лечащему врачу. Фармацевт или лечащий врач может поделиться с вами информацией о ТАМИФЛЮ, которая предназначена для специалистов.

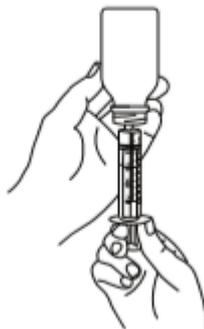
ИНСТРУКЦИИ ПО ДОЗИРОВАНИЮ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Как приготовить дозу ТАМИФЛЮ суспензии для приема внутрь?

Для правильного дозирования пероральной суспензии, пожалуйста, соблюдайте инструкции.



- Тщательно встряхивайте закрытый флакон в течение 5 секунд перед каждым использованием.
- Снимите колпачок, защищающий флакон от вскрытия детьми.
- Перед тем как ввести наконечник шприца-дозатора в адаптер флакона, дошлите поршень до конца вниз. Вставьте надежно наконечник в отверстие адаптера флакона.
- Поверните флакон со вставленным в него шприцем-дозатором дном вверх.
- Медленно вытягивая поршень, наберите требуемое количество лекарства в шприц-дозатор (смотрите рисунок). Дозу 12,5 мл (75 мг) получают, наполняя шприц-дозатор дважды: первый раз - до метки 10 мл, второй раз - до метки 2,5 мл.



- Поверните флакон со вставленным в него шприцем-дозатором дном вниз и извлеките шприц-дозатор.
- Набранную дозу высвободите непосредственно в рот. Не смешивайте с другими жидкостями перед приемом дозы.
- После каждого использования закрывайте флакон колпачком, обеспечивающим защиту от вскрытия детьми.
- Разберите пероральный шприц-дозатор, промойте в проточной воде и высушите на воздухе для следующего использования.

Если мой лечащий врач советует, то как смешивать содержимое ТАМИФЛЮ капсул с подслащенными жидкостями?

Пожалуйста, тщательно соблюдайте указания для правильного дозирования.

- Аккуратно откройте капсулу, держа ее над небольшой миской; содержимое из открытой капсулы следует полностью высыпать в миску.
- Смешайте содержимое капсулы с небольшим количеством подслащенной жидкости, такой как обычный или не содержащий сахара шоколадный сироп, кукурузный сироп, карамельный сироп или сахарная вода (растворенный в воде светло-коричневый сахар), которую ребенок выпьет полностью.
- Перемешайте смесь и дайте всю дозу ребенку.

Дистрибьютор:

ТАМИФЛЮ® (осельтамивира фосфат

Genentech USA, Inc.

Член группы компаний Roche
1 ДНА Вэй,
Южный Сан-Франциско, СА 94-080-4990

Владелец лицензии:

Gilead Sciences, Inc.
Фостер Сити, Калифорния 94404

TUCOS_640796_PI_2011_03(K)
10128887 US 1102.1070
Дата редактирования март 2011