Тамифлю (капсулы)



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Осельтамивир

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, размер №2, непрозрачные, корпус серого цвета, крышечка светло-желтого цвета; с надписью "ROCHE" (на корпусе) и "75 mg" (на крышечке) светло-синего цвета; содержимое капсул - порошок от белого до желтовато-белого цвета.

	1 капс.
осельтамивира фосфат	98.5 мг,
что соответствует содержанию осельтамивира	75 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный - 46.4 мг, повидон К30 - 6.7 мг, кроскармеллоза натрия - 3.4 мг, тальк - 8.3 мг, натрия стеарилфумарат - 1.7 мг.

Состав оболочки капсулы: (корпус - желатин, краситель железа оксид черный (Е172), титана диоксид (Е171); крышечка - желатин, краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172), титана диоксид (Е171)) - 63 мг.
Состав чернил для нанесения надписи на капсуле: этанол, шеллак, бутанол, титана диоксид (Е171), лак алюминиевый на основе индигокармина, этанол денатурированный (спирт метилированный).

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

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

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

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

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

Клиническая эффективность

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

Исследования естественной гриппозной инфекции

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

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

Лечение гриппа у детей

У детей в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5.3 года), имевших лихорадку (≥37.8°C) и один из симптомов со стороны дыхательной системы (кашель или насморк) в период циркуляции вируса гриппа среди населения, было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. 67% пациентов были инфицированы вирусом гриппа А и 33% пациентов - вирусом гриппа В. Препарат Тамифлю (при приеме не позднее 48 ч после появления первых симптомов гриппозной инфекции) значительно снижал продолжительность заболевания (на 35.8 ч) по сравнению с плацебо. Продолжительность заболевания определялась как время до возвращения к обычной активности, сопровождающегося исчезновением симптомов кашля, заложенности носа, лихорадки. В группе детей, получавших Тамифлю, частота острого среднего отита снижалась на 40% по сравнению с группой плацебо. Выздоровление и возвращение к обычной активности наступало почти на 2 дня раньше у детей, получавших Тамифлю, по сравнению с группой плацебо.

В другом исследовании участвовали дети в возрасте 6-12 лет, страдающие бронхиальной астмой; 53.6% пациентов имели гриппозную инфекцию, подтвержденную серологически и/или в культуре. Медиана продолжительности заболевания в группе пациентов, получавших Тамифлю, значительно не снижалась. Но к последнему 6 дню терапии Тамифлю объем форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) повышался на 10.8% по сравнению с 4.7% у пациентов, получавших плацебо (p=0.0148).

Профилактика гриппа у взрослых и подростков

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

В исследовании III фазы взрослые и подростки, которые были в контакте с больным членом семьи, начинали прием

Тамифлю в течение двух дней после возникновения симптомов гриппа у членов семьи и продолжали его в течение 7 дней, что достоверно уменьшало частоту случаев гриппа у контактировавших лиц на 92%.

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

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

Во всех трех клинических исследованиях на фоне приема Тамифлю гриппом заболели около 1% пациентов.

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

Профилактика гриппа у детей

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

Профилактика гриппа у лиц с ослабленным иммунитетом

Эффективность применения Тамифлю с целью сезонной профилактики гриппа была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у лиц с ослабленным иммунитетом (с участием 475 пациентов, включая 18 детей в возрасте 12 лет и младше). У лиц с ослабленным иммунитетом, при исходном отсутствии вирусовыделения, профилактическое применение Тамифлю приводило к снижению частоты лабораторно подтвержденного гриппа, сопровождающегося клинической симптоматикой, до 0.4% (1/232) по сравнению с 3% (7/231) в группе плацебо. Лабораторно подтвержденный грипп, сопровождающийся клинической симптоматикой, диагностировался при наличии температуры в полости рта выше 37.2°C, кашля и/или острого ринита (симптомы, зарегистрированные одновременно в один и тот же день во время приема препарата/плацебо), а также положительного результата обратно-транскриптазной полимеразной цепной реакции на РНК вируса гриппа.

Резистентность

Клинические исследования

Риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или резистентностью к препарату изучался в клинических исследованиях, спонсированных компанией Рош. У всех пациентов-носителей ОК-резистентного вируса носительство имело временный характер, не влияло на элиминацию вируса и не вызывало ухудшения клинического состояния.

Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности (таб.1)

Популяция пациентов	**Фенотипирование***	**Гено-и фенотипирование***
Взрослые и подростки	4/1245 (0.32%)	5/1245 (0.4%)
Дети (1-12 лет)	19/464 (4.1%)	25/464 (5.4%)

* Полное генотипирование не было проведено ни в одном из исследований.

При приеме Тамифлю с целью постконтактной профилактики (7 дней), профилактики контактировавших в семье (10 дней) и сезонной профилактики (42 дня) у лиц с нормальной функцией иммунной системы случаев резистентности к препарату не отмечено. В 12-недельном исследовании по сезонной профилактике у лиц с ослабленным иммунитетом случаев возникновения резистентности также не наблюдалось.

Данные отдельных клинических случаев и наблюдательных исследований

У пациентов, не получавших осельтамивир, обнаружены возникающие в природных условиях мутации вирусов гриппа А и В, которые обладали сниженной чувствительностью к осельтамивиру. В 2008 году мутация по типу замены H275Y, приводящая к резистентности, была обнаружена более чем у 99% штаммов вируса 2008 H1N1, циркулирующих в Европе. Вирус гриппа 2009 H1N1 ("свиной грипп") в большинстве случаев был чувствителен к осельтамивиру. Устойчивые к осельтамивиру штаммы обнаружены у лиц с нормальной функцией иммунной системы и лиц с

ослабленным иммунитетом, принимавших осельтамивир. Степень снижения чувствительности к осельтамивиру и частота встречаемости подобных вирусов может отличаться в зависимости от сезона и региона. Устойчивость к осельтамивиру обнаружена у пациентов с пандемическим гриппом H1N1, получавших препарат как для лечения, так и для профилактики.

Частота встречаемости резистентности может быть выше у более молодых пациентов и пациентов с ослабленным иммунитетом. Устойчивые к осельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа и вирусы гриппа от пациентов, получавших терапию осельтамивиром, несут мутации нейраминидазы N1 и N2. Мутации, приводящие к устойчивости, часто являются специфическими для подтипа нейраминидазы.

При принятии решения о применении Тамифлю следует учитывать сезонную чувствительность вируса гриппа к препарату (последнюю информацию можно найти на сайте ВОЗ).

Доклинические данные

Доклинические данные, полученные на основании стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, генотоксичности и хронической токсичности, не выявили особой опасности для человека.

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

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

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

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

Прочее: осельтамивир и активный метаболит проникают в молоко лактирующих крыс. Согласно ограниченным данным осельтамивир и его активный метаболит проникают в грудное молоко человека. По результатам экстраполяции данных, полученных в исследованиях у животных, их количество в грудном молоке может составлять 0.01 мг/сут и 0.3 мг/сут, соответственно.

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

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

Фармакокинетика

Всасывание

Осельтамивира фосфат легко всасывается в ЖКТ и в высокой степени превращается в активный метаболит под действием печеночных и кишечных эстераз. Концентрации активного метаболита в плазме определяются в пределах 30 мин и более чем в 20 раз превышают концентрации пролекарства, время достижения C_{max} составляет 2-3 ч. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5% - в виде исходного препарата. Плазменные концентрации как пролекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Распределение

V_d активного метаболита - 23 л. По данным исследований, проведенных на животных, после приема внутрь осельтамивира фосфата его активный метаболит обнаруживался во всех основных очагах инфекции (легких, промывных водах бронхов, слизистой оболочке полости носа, среднем ухе и трахее) в концентрациях, обеспечивающих противовирусный эффект. Связывание активного метаболита с белками плазмы - 3%. Связывание пролекарства с белками плазмы - 42%, что недостаточно, чтобы служить причиной существенного лекарственного взаимодействия.

Метаболизм

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

Выведение

Выводится (>90%) в виде активного метаболита преимущественно почками. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится почками (>99%) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Почечный клиренс (18.8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7.5 л/ч), что указывает на то, что препарат выводится еще и путем канальцевой секреции. Через кишечник выводится менее 20% принятого препарата. $T_{1/2}$ активного метаболита 6-10 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты с поражением почек

При применении Тамифлю (100 мг 2 раза/сут в течение 5 дней) у пациентов с различной степенью поражения почек AUC обратно пропорциональна снижению функции почек.

При лечении пациентам с КК более 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин дозу Тамифлю следует уменьшить до 30 мг 2 раза/сут в течение 5 дней. У пациентов с КК от 10 до 30 мл/мин дозу Тамифлю следует уменьшить до 30 мг 1 раз/сут в течение 5 дней.

Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, Тамифлю в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 ч между сеансами диализа. Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне Тамифлю следует принимать по 30 мг после каждого сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, Тамифлю следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 5 дней. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с КК <10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Для профилактики пациентам с КК более 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин дозу Тамифлю следует уменьшить до 30 мг 1 раз/сут. У пациентов с КК от 10 до 30 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу Тамифлю до 30 мг через день. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, Тамифлю в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа ("1-й сеанс"). Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне Тамифлю следует принимать по 30 мг после каждого последующего нечетного сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, Тамифлю следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 7 дней. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с КК<10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Пациенты с поражением печени

Полученные in vitro и в исследованиях на животных данные об отсутствии значительного повышения AUC осельтамивира фосфата при нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести были подтверждены и в клинических исследованиях. Безопасность и фармакокинетика осельтамивира фосфата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Пациенты пожилого и старческого возраста

У пациентов пожилого и старческого возраста (65-78 лет) экспозиция активного метаболита в равновесном состоянии на 25-35% выше, чем у более молодых пациентов при назначении аналогичных доз Тамифлю. $T_{1/2}$ препарата у пациентов пожилого и старческого возраста существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. С учетом данных по экспозиции препарата и его переносимости пациентами пожилого и старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

Дети в возрасте ≥1 года

Фармакокинетику Тамифлю изучали у детей в возрасте от 1 года до 16 лет в фармакокинетическом исследовании с однократным приемом препарата и в клиническом исследовании по изучению многократного приема препарата у небольшого числа детей в возрасте 3-12 лет. Скорость выведения активного метаболита с поправкой на массу тела у детей младшего возраста выше, чем у взрослых, что приводит к более низким AUC по отношению к конкретной дозе. Прием препарата в дозе 2 мг/кг и однократных доз в 30 мг или 45 мг в соответствии с рекомендациями по дозированию для детей, приведенными в разделе "Режим дозирования", обеспечивает такую же AUC осельтамивира карбоксилата, какая достигается у взрослых после однократного приема капсулы с 75 мг препарата (что эквивалентно примерно 1 мг/кг). Фармакокинетика осельтамивира у детей старше 12 лет такая же, как у взрослых.

Показания к применению:

— лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года;

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

— профилактика гриппа у детей старше 1 года.

Относится к болезням:

- Грипп

Противопоказания:

— терминальная стадия почечной недостаточности (КК ≤10 мл/мин);

— повышенная чувствительность к осельтамивира фосфату или любому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Способ применения и дозы:

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

Взрослые, подростки или дети, которые не могут проглотить капсулу, также могут получать лечение Тамифлю в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь.

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

Стандартный режим дозирования

Лечение

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

Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше - по 75 мг 2 раза/сут внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта.

Дети с массой тела более 40 кг или в возрасте 8 лет и старше, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по одной капсуле 75 мг 2 раза/сут.

Детям в возрасте 1 года и старше рекомендуется Тамифлю порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл или капсулы 30 и 45 мг (для детей старше 2 лет). Для определения рекомендованного режима дозирования смотрите инструкции по медицинскому применению Тамифлю: порошка для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл или капсул 30 и 45 мг. Возможно экстемпоральное приготовление суспензии с использованием капсул 75 мг (см. ниже).

Профилактика

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

Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше - по 75 мг 1 раз/сут внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с больным. Во время сезонной эпидемии гриппа - по 75 мг 1 раз/сут в течение 6 недель. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата.

Дети с массой тела более 40 кг или в возрасте 8 лет и старше, которые могут проглатывать капсулы, также могут получать профилактическую терапию, принимая по одной капсуле 75 мг 1 раз/сут.

Детям в возрасте 1 года и старше рекомендуется Тамифлю порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл или капсулы 30 и 45 мг. Для определения рекомендованного режима дозирования смотрите инструкции по медицинскому применению Тамифлю порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл или капсулы 30 и 45 мг. Возможно экстемпоральное приготовление суспензии с использованием капсул 75 мг (см. ниже).

Дозирование в особых случаях

Для *лечения* **пациентам с поражением почек с КК более 60 мл/мин** коррекции дозы не требуется. У **пациентов с**

КК от 30 до 60 мл/мин дозу Тамифлю следует уменьшить до 30 мг 2 раза/сут в течение 5 дней. У **пациентов с КК от 10 до 30 мл/мин** дозу Тамифлю следует уменьшить до 30 мг 1 раз/сут в течение 5 дней. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, Тамифлю в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 ч между сеансами диализа. Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне Тамифлю следует принимать по 30 мг после каждого сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, Тамифлю следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 5 дней. Фармакокинетика у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 10 мл/мин), не находящихся на диализе не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Для *профилактики* **пациентам с КК более 60 мл/мин** коррекции дозы не требуется. У **пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин** дозу Тамифлю следует уменьшить до 30 мг 1 раз/сут. У **пациентов с КК от 10 до 30 мл/мин** рекомендуется уменьшить дозу Тамифлю до 30 мг через день. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, Тамифлю в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа ("1-й сеанс"). Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне Тамифлю следует принимать по 30 мг после каждого последующего нечетного сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, Тамифлю следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 7 дней. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

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

Коррекции дозы для профилактики или лечения гриппа у **пациентов пожилого и старческого возраста** не требуется.

Для сезонной профилактики гриппа в течение 12 недель у **пациентов с ослабленным иммунитетом (после трансплантации)** в возрасте старше 1 года коррекции дозы не требуется.

Тамифлю в данной лекарственной форме не следует назначать **детям в возрасте до 1 года.**

Приготовление суспензии Тамифлю

Приготовление суспензии может потребоваться в случаях, когда у взрослых, подростков и детей существует проблема с проглатыванием капсул, а Тамифлю в лекарственной форме "порошок для приготовления суспензии для приема внутрь" отсутствует или при наличии признаков "старения" капсул.

Если пациентам требуется доза 75 мг, то необходимо следовать следующим инструкциям:

1. Держа одну капсулу 75 мг Тамифлю над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.

2. Добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания (чтобы скрыть горький вкус) и хорошо перемешать.

3. Тщательно перемешать смесь и выпить ее сразу же после приготовления. Если в емкости осталось небольшое количество смеси, то следует ополоснуть емкость небольшим количеством воды и выпить оставшуюся смесь.

Если пациентам требуются дозы 30-60 мг, то для правильного дозирования необходимо следовать следующим инструкциям:

1. Держа одну капсулу 75 мг Тамифлю над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.

2. Добавить в порошок 5 мл воды с помощью шприца с метками, показывающими количество набранной жидкости. Тщательно перемешать в течение 2 мин.

3. Набрать в шприц необходимое количество смеси из емкости согласно нижеприведенной таблице.

Масса тела	Рекомендованная доза	Количество смеси Тамифлю на один прием
<15 кг	30 мг	2 мл
>15-23кг	45 мг	3 мл
>23-40 кг	60 мг	4 мл

Нет необходимости в заборе нерастворенного белого порошка, поскольку он является неактивным наполнителем. Нажав на поршень шприца, ввести все его содержимое во вторую емкость. Оставшуюся неиспользованную смесь

необходимо выбросить.

4. Во вторую емкость добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания, чтобы скрыть горький вкус, и хорошо перемешать.

5. Тщательно перемешать смесь и выпить ее сразу же после приготовления. Если в емкости осталось небольшое количество смеси, то следует ополоснуть емкость небольшим количеством воды и выпить оставшуюся смесь.

Следует повторять данную процедуру перед каждым приемом препарата.

Побочное действие:

Клинические исследования

Общий профиль безопасности Тамифлю в клинических исследованиях основан на данных 2647 взрослых/пациентов подросткового возраста и 858 пациентов детского возраста, получавших Тамифлю для лечения гриппа, а также данных 1945 взрослых/пациентов подросткового возраста и 148 пациентов детского возраста, получавших Тамифлю для профилактики гриппа. В исследованиях по лечению гриппа у взрослых/пациентов подросткового возраста самыми частыми нежелательными реакциями (НР) были тошнота, рвота и головная боль. Большинство НР возникали в первый или второй день лечения и проходили самостоятельно в течение 1-2 дней. В исследованиях по профилактике гриппа у взрослых и подростков самыми частыми НР были тошнота, рвота, головная боль и боль. У детей наиболее часто встречалась рвота. Описанные НР в большинстве случаев не требовали отмены препарата.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

В таблице 1 представлены НР, возникавшие наиболее часто (≥1%) при приеме рекомендованной дозы Тамифлю в исследованиях по профилактике и лечению гриппа у взрослых и подростков (75 мг 2 раза/сут в течение 5 дней для лечения и 75 мг 1 раз/сут до 6 недель для профилактики), и частота которых как минимум на 1% выше по сравнению с плацебо. В исследования по лечению гриппа вошли взрослые/подростки без сопутствующей патологии и пациенты с высоким риском развития осложнений гриппа (пациенты пожилого и старческого возраста, пациенты с хроническими заболеваниями сердца или органов дыхания). В целом профиль безопасности у пациентов группы риска соответствовал таковому у взрослых/пациентов подросткового возраста без сопутствующей патологии.

В исследованиях по профилактике гриппа профиль безопасности у пациентов, получавших рекомендованную дозу Тамифлю (75 мг 1 раз/сут до 6 недель), не отличался от такового в исследованиях по лечению гриппа, несмотря на более длительный прием препарата.

Таблица 1. Процент взрослых/подростков с НР, возникавшими с частотой ≥1% в группе осельтамивира в исследованиях по лечению и профилактике гриппа (различие с плацебо ≥1%).

Системно-органный класс/Нежелательная реакция	**Лечение**		**Профилактика**		**Категория частоты** [a]
	Осельтамивир (75 мг 2 раза/сут) n=2647	**Плацебо n=1977**	**Осельтамивир (75 мг 1 раз/сут) n=1945**	**Плацебо n=1588**	
Нарушения со стороны ЖКТ					
Тошнота	10%	6%	8%	4%	очень часто
Рвота	8%	3%	2%	1%	часто
Нарушения со стороны нервной системы					
Головная боль	2%	1%	17%	16%	очень часто
Общие расстройства					
Боль	<1%	<1%	4%	3%	часто

[a] категория частоты представлена только для группы осельтамивира. Для оценки частоты НР использованы следующие категории частоты: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10).

Далее представлены нежелательные явления, которые возникали с частотой ≥1% у взрослых и подростков, получавших осельтамивир в исследованиях по лечению (n=2647) и профилактике (n=1945) гриппозной инфекции. Данные нежелательные явления либо более часто наблюдались у пациентов, получавших плацебо, либо различия в частоте между группами осельтамивира и плацебо составили менее 1%.

Нарушения со стороны ЖКТ (Тамифлю против плацебо):

лечение - диарея (6% против 7%), боль в животе (включая боль в верхней части живота, 2% против 3%);

профилактика - диарея (3% против 4%), боль в верхней части живота (2% против 2%), диспепсия (1% против 1%).

Инфекции и инвазии (Тамифлю против плацебо):

лечение - бронхит (3% против 4%), синусит (1% против 1%), простой герпес (1% против 1%);

профилактика - назофарингит (4% против 4%), инфекции верхних дыхательных путей (3% против 3%), гриппозная инфекция (2% против 3%).

Общие расстройства (Тамифлю против плацебо):

лечение - головокружение (включая вертиго, 2% против 3%);

профилактика - усталость (7% против 7%), гипертермия (2% против 2%), гриппоподобное заболевание (1% против 2%), головокружение (1% против 1%), боль в конечности (1% против 1%).

Нарушения со стороны нервной системы (Тамифлю против плацебо):

лечение - бессонница (1% против 1%);

профилактика - бессонница (1% против 1%).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (Тамифлю против плацебо):

лечение - кашель (2% против 2%), заложенность носа (1% против 1%);

профилактика - заложенность носа (7% против 7%), ангина (5% против 5%), кашель (5% против 6%), ринорея (1% против 1%).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани (Тамифлю против плацебо):

профилактика - боль в спине (2% против 3%), артралгия (1% против 2%), миалгия (1% против 1%).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы (Тамифлю против плацебо):

профилактика - дисменорея (3% против 3%).

Лечение и профилактика гриппозной инфекции лиц пожилого и старческого возраста

Профиль безопасности у 942 пациентов пожилого и старческого возраста, получавших Тамифлю или плацебо, клинически не отличался от такового у лиц более молодого возраста (до 65 лет).

Профилактика гриппозной инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом

В 12-недельном исследовании по профилактике гриппа с участием 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей в возрасте от 1 до 12 лет) у пациентов, принимавших Тамифлю (n=238), профиль безопасности соответствовал описанному ранее в исследованиях по профилактике гриппа.

Лечение и профилактика гриппозной инфекции у детей

В исследованиях по лечению гриппа участвовали в общей сложности 1480 детей (включая 698 детей без сопутствующих заболеваний в возрасте 1-12 лет и пациентов с бронхиальной астмой в возрасте 6-12 лет). 858 пациентов получали лечение Тамифлю в виде суспензии.

В исследованиях по лечению гриппа у детей в возрасте от 1 года до 12 лет НР при применении осельтамивира (n=858), отмеченной с частотой ≥1% и как минимум на 1% чаще по сравнению с плацебо (n=622), была рвота.

В исследовании по постконтактной профилактике в домашних условиях (n=99) и в отдельном 6-недельном исследовании по профилактике (n=49) у детей, получавших рекомендованную дозу Тамифлю 1 раз/сут, наиболее часто встречалась рвота (8% в группе осельтамивира против 2% в группе, не получавшей профилактическое лечение). Тамифлю хорошо переносился в этих исследованиях, зарегистрированные нежелательные явления соответствовали описанным ранее в исследованиях по лечению гриппа у детей.

Далее представлены нежелательные явления, отмеченные у детей с частотой ≥1% в исследованиях по лечению гриппа (n=858) или с частотой ≥5% в исследованиях по профилактике гриппа (n=148). Данные нежелательные явления более часто наблюдались в группе плацебо/отсутствие профилактики, различия между группами осельтамивира и плацебо/отсутствие профилактики составили менее 1%.

Нарушения со стороны ЖКТ (Тамифлю против плацебо):

лечение - диарея (9% против 9%), тошнота (4% против 4%), боли в животе (включая боль в верхней части живота, 3% против 3%).

Инфекции и инвазии (Тамифлю против плацебо):

лечение - средний отит (5% против 8%), бронхит (2% против 3%), пневмония (1% против 3%), синусит (1% против 2%).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (Тамифлю против плацебо):

лечение - астма (включая обострение, 3% против 4%), носовое кровотечение (2% против 2%);

профилактика - кашель (12% против 26%), заложенность носа (11% против 20%).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (Тамифлю против плацебо):

лечение - дерматит (включая аллергический и атопический дерматит, 1% против 2%).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения (Тамифлю против плацебо):

лечение - боль в ухе (1% против 1%).

Нарушения со стороны органа зрения (Тамифлю против плацебо):

лечение - конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения из глаза и боль в глазах, 1% против <1%).

Дополнительные нежелательные явления, отмеченные в исследованиях по лечению гриппа у детей, не соответствовавшие описанным выше критериям.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы (Тамифлю против плацебо):

лечение - лимфоаденопатия (<1% против 1%).

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения (*Тамифлю против плацебо):

лечение - повреждение барабанной перепонки (<1% против 1%).

Постмаркетинговое наблюдение

Далее представлены нежелательные явления при применении Тамифлю, которые наблюдались в период постмаркетингового наблюдения. Частота данных нежелательных явлений и/или причинно-следственная связь с применением препарата Тамифлю не может быть установлена, так как не известен истинный размер популяции в виду добровольного характера сообщений.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: реакции гиперчувствительности - дерматит, кожная сыпь, экзема, крапивница, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, аллергия, анафилактические и анафилактоидные реакции, отек Квинке.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, увеличение активности печеночных ферментов у пациентов с гриппоподобными симптомами, получавших Тамифлю.

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

Нарушения со стороны ЖКТ: желудочно-кишечные кровотечения после приема Тамифлю (в частности, нельзя исключить связь между явлениями геморрагического колита и приемом Тамифлю, поскольку указанные явления исчезали как после выздоровления пациента от гриппа, так и после отмены препарата).

Нарушения со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца: аритмия.

Передозировка:

Описаны случаи передозировки в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении Тамифлю.

В большинстве случаев передозировка не сопровождалась какими-либо нежелательными явлениями. В остальных случаях симптомы передозировки соответствовали нежелательным явлениям, представленным выше.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Категория B (по классификации FDA).

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

Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Согласно ограниченным данным, полученным из постмаркетинговых сообщений, ретроспективных наблюдений выживаемости и исследований на животных, не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния препарата на беременность, эмбриональное или постнатальное развитие. При назначении Тамифлю беременным женщинам следует учитывать как данные по безопасности, так и течение беременности и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

Во время доклинических исследований осельтамивир и его активный метаболит проникали в молоко лактирующих крыс. Данные по экскреции осельтамивира с грудным молоком у человека и применению осельтамивира кормящими женщинами ограничены. Осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко, создавая субтерапевтические концентрации в крови грудного ребенка.

При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Клинически значимое лекарственное взаимодействие маловероятно по данным фармакологических и фармакокинетических исследований.

Осельтамивира фосфат в высокой степени превращается в активный метаболит под действием эстераз, в основном находящихся в печени. Лекарственное взаимодействие, обусловленное конкуренцией за связывание с активными центрами эстераз, в литературных источниках широко не представлено. Низкая степень связывания осельтамивира и его активного метаболита с белками плазмы не дают оснований предполагать наличие взаимодействия, связанного с вытеснением лекарственных средств из связи с белками.

Исследования in vitro показывают, что ни осельтамивира фосфат, ни его активный метаболит не являются предпочтительным субстратом для полифункциональных оксидаз системы цитохрома P450 или для глюкуронилтрансфераз. Оснований для взаимодействия с пероральными контрацептивами нет.

Циметидин, неспецифический ингибитор изоферментов системы цитохрома P450 и конкурирующий в процессе канальцевой секреции с препаратами щелочного типа и катионами, не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита. Маловероятно клинически значимое межлекарственное взаимодействие, связанное с конкуренцией за канальцевую секрецию, принимая во внимание резерв безопасности для большинства подобных препаратов, пути выведения активного метаболита осельтамивира (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция), а также выводящую способность каждого из путей.

Пробенецид приводит к увеличению AUC активного метаболита осельтамивира примерно в 2 раза (за счет снижения активной канальцевой секреции в почках). Однако коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом не требуется, учитывая резерв безопасности активного метаболита.

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

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

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

В клинических исследованиях III фазы Тамифлю назначали с часто применяемыми препаратами, такими как ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуметиазид), антибиотики (пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов (ранитидин, циметидин), бета-адреноблокаторы (пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиаты (кодеин), кортикостероиды, ингаляционные бронхолитики и ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол). Изменений характера или частоты нежелательных явлений при этом не наблюдалось.

Особые указания и меры предосторожности:

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

психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших Тамифлю. Результаты трех крупных эпидемиологических исследований показали, что риск развития психоневрологических нарушений у пациентов, получающих Тамифлю, не превышает таковой у пациентов с гриппом, не получающих противовирусные препараты. Рекомендуется тщательное наблюдение за поведением пациентов, особенно детей и подростков, с целью выявления признаков анормального поведения.

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

Тамифлю в данной лекарственной форме не следует назначать **детям в возрасте до 1 года**.

Инструкции по применению, обращению и уничтожению

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились. Исходя из профиля безопасности, влияние Тамифлю на данные виды деятельности маловероятно.

При нарушениях функции почек

Для *лечения* **пациентам с поражением почек с КК более 60 мл/мин** коррекции дозы не требуется. У **пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин** дозу Тамифлю следует уменьшить до 30 мг 2 раза/сут в течение 5 дней. У **пациентов с КК от 10 до 30 мл/мин** дозу Тамифлю следует уменьшить до 30 мг 1 раз/сут в течение 5 дней. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, Тамифлю в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 ч между сеансами диализа. Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне Тамифлю следует принимать по 30 мг после каждого сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, Тамифлю следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 5 дней. Фармакокинетика у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 10 мл/мин), не находящихся на диализе не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Для *профилактики* **пациентам с КК более 60 мл/мин** коррекции дозы не требуется. У **пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин** дозу Тамифлюследует уменьшить до 30 мг 1 раз/сут. У **пациентов с КК от 10 до 30 мл/мин** рекомендуется уменьшить дозу Тамифлю до 30 мг через день. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, Тамифлю в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа ("1-й сеанс"). Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне Тамифлю следует принимать по 30 мг после каждого последующего нечетного сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, Тамифлю следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 7 дней. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК менее 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

При нарушениях функции печени

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

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы для профилактики или лечения гриппа у **пациентов пожилого и старческого возраста** не требуется.

Применение в детском возрасте

Тамифлю в данной лекарственной форме не следует назначать **детям в возрасте до 1 года.**

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 7 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Tamiflyu_kapsuly