

ИНСТРУКЦИЯ  
по медицинскому применению препарата

## ТАМИФЛЮ (TAMIFLU®)

### Регистрационный номер:

Капсулы № П N012090/01 от 15.07.2005  
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь № ЛС-000550 от 29.07.2005

### Торговое название препарата:

ТАМИФЛЮ (TAMIFLU®)

### Международное непатентованное название:

осельтамивир (Oseltamivir)

### Химическое рациональное название:

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

### Лекарственная форма

Капсулы  
Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь

### Состав

#### Одна капсула содержит:

осельтамивир 75 мг  
(в виде осельтамивира фосфата 98.5 мг)

#### *вспомогательные вещества:*

крахмал прежелатинизированный, повидон К30, кроскармеллоза натрия, тальк, натрия стеарил фумарат

#### Один грамм порошка для приготовления суспензии для приёма внутрь содержит:

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

#### *вспомогательные вещества:*

сорбитол, титана диоксид, натрия бензоат, ксантановая смола, моносодия цитрат, натрия сахарин, пермасил 11900-31 Тутти Фрутти

\*Порошок после разведения в воде содержит осельтамивира 12 мг/мл.

### Описание

#### *Капсулы*

Твердые желатиновые капсулы, размер 2. Корпус - серый, непрозрачный; крышечка - светло-желтая, непрозрачная. Содержимое капсул - порошок от белого до желтоватого цвета. На корпусе капсулы нанесено «Roche», на крышечке – «75 mg».

### ***Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь***

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

### **Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусное средство

**Код АТХ [J05AH02]**

### **Фармакологическое действие**

#### **Механизм действия**

Противовирусный препарат. Осельтамивира фосфат является про-лекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) конкурентно и избирательно ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа типа А и В - фермент, катализирующий процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме.

Осельтамивира карбоксилат действует вне клеток. Угнетает рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма. Его концентрации, необходимые для подавления активности фермента на 50% (IC<sub>50</sub>), находятся у нижней границы наномолярного диапазона.

#### **Эффективность**

Доказано, что Тамифлю является эффективным средством профилактики и лечения гриппа у подростков ( $\geq 12$  лет), взрослых, лиц пожилого и старческого возраста, а также средством лечения гриппа у детей в возрасте старше 1 года. При начале лечения не позднее 40 ч после появления первых симптомов гриппа, Тамифлю значительно сокращает период клинических проявлений гриппозной инфекции, уменьшает их тяжесть и снижает частоту развития осложнений гриппа, требующих применения антибиотиков (бронхита, пневмонии, синусита, среднего отита), укорачивает время выделения вируса из организма и уменьшает площадь под кривой «вирусные титры-время».

При приеме с целью профилактики, Тамифлю существенно (на 92%) и достоверно снижает заболеваемость гриппом среди контактировавших лиц, уменьшает частоту выделения вируса и предотвращает передачу вируса от одного члена семьи к другому.

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

В период циркуляции вируса гриппа среди населения, было проведено одно двойное слепое плацебо-контролируемое испытание среди детей в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5,3), у которых наблюдалась лихорадка ( $>100\text{ F}$ ), сопровождавшаяся одним из респираторных симптомов (кашель или острый ринит). В этом исследовании 67% пациентов были инфицированы вирусом А и 33% пациентов были инфицированы вирусом В. Лечение препаратом Тамифлю, которое начинали в течение 48 часов после возникновения симптомов, значительно снижало продолжительность заболевания на 35,8 часов по сравнению с плацебо. Продолжительность заболевания определяли как период времени, необходимый для уменьшения кашля, насморка, разрешения лихорадки и возвращения в нормальное состояние и к обычной активности. Доля пациентов-детей, у которых развивался острый отит среднего уха и которые принимали Тамифлю, снижалась на 40% по сравнению с плацебо. Дети, получавшие Тамифлю, возвращались в нормальное состояние и к обычной активности почти на 2 дня раньше, чем дети, получавшие плацебо.

### **Резистентность вирусов**

По имеющимся на сегодняшний день данным, при приеме Тамифлю с целью пост-контактной (7 дней) и сезонной (42 дня) профилактики гриппа резистентности к препарату не отмечается.

Частота транзитного выделения вируса гриппа со сниженной чувствительностью нейраминидазы к осельтамивиру карбоксилату у взрослых больных гриппом составляет 0.4%. Элиминация резистентного вируса из организма пациентов, получающих Тамифлю, происходит без ухудшения клинического состояния больных.

Частота резистентности клинических изолятов вируса гриппа типа А не превышает 1,5%. Среди клинических изолятов вируса гриппа В резистентных к препарату штаммов не обнаружено.

### **Фармакокинетика**

#### ***Всасывание***

После перорального приема осельтамивиру фосфат легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и в высокой степени превращается в активный метаболит под действием печеночных эстераз. Концентрации активного метаболита в плазме определяются в пределах 30 минут, достигают почти максимального уровня через 2-3 часа после приема и существенно (более, чем в 20 раз) превышают концентрации про-лекарства. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5% - в виде исходного препарата. Плазменные концентрации как про-лекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

#### ***Распределение***

У человека средний объем распределения ( $V_{ss}$ ) активного метаболита равняется примерно 23 литрам.

Как показали эксперименты на хорьках, крысах и кроликах, активный метаболит достигает всех основных мест локализации гриппозной инфекции. В этих экспериментах после перорального введения осельтамивиру фосфата его активный метаболит обнаруживался в легких, промывных водах бронхов, слизистой оболочке полости носа, среднем ухе и трахее в концентрациях, обеспечивающих противовирусный эффект.

Связывание активного метаболита с белками плазмы человека незначительно (около 3%). Связывание про-лекарства с белками плазмы человека составляет 42%, что недостаточно, чтобы служить причиной существенных лекарственных взаимодействий.

### **Метаболизм**

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

### **Выведение**

Всосавшийся осельтамивир выводится, главным образом (>90%), путем превращения в активный метаболит. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится с мочой (>99%). У большинства пациентов период полувыведения активного метаболита из плазмы составляет 6-10 часов.

Активный метаболит выводится полностью (> 99%) путем почечной экскреции. Почечный клиренс (18.8 л/час) превышает скорость клубочковой фильтрации (7.5 л/час), что указывает на то, что препарат выводится еще и путем канальцевой секреции. С калом выводится менее 20% принятого внутрь радиоактивно меченного препарата.

### **Фармакокинетика в особых группах**

#### ***Больные с поражением почек***

При назначении Тамифлю по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней больным с различной степенью поражения почек площади под кривой «концентрации активного метаболита в плазме – время» (AUC) обратно пропорциональны снижению функции почек.

#### ***Больные с поражением печени***

Эксперименты *in vitro* показали, что у пациентов с печеночной патологией величина AUC осельтамивира фосфата значительно не повышена, а AUC активного метаболита не снижена.

#### ***Больные старческого возраста***

У больных старческого возраста (65 - 78 лет) AUC активного метаболита в равновесном состоянии была на 25-35% выше, чем у более молодых пациентов при назначении аналогичных доз Тамифлю. Период полувыведения препарата у пожилых существенно не отличался от такового у более молодых пациентов взрослого возраста. С учетом данных по AUC препарата и переносимости, больным старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

#### ***Дети***

Фармакокинетику Тамифлю изучали у детей от 1 года и до 16 лет в фармакокинетическом исследовании с однократным приемом препарата и в клиническом исследовании у небольшого числа детей в возрасте 3-12 лет. У детей младшего возраста выведение про-лекарства и активного метаболита шло быстрее, чем у взрослых, что приводило к более

низким AUC по отношению к конкретной дозе. Прием препарата в дозе 2 мг/кг дает такую же AUC осельтамивира карбоксилата, какая достигается у взрослых после однократного приема капсулы с 75 мг препарата (что эквивалентно примерно 1 мг/кг). Фармакокинетика осельтамивира у детей старше 12 лет такая же, как у взрослых.

### **Показания**

- Лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.
- Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных).
- *Профилактика гриппа у детей старше 1 года.*

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к осельтамивира фосфату или любому компоненту препарата.

Хроническая почечная недостаточность (постоянный гемодиализ, хронический перитонеальный диализ, клиренс креатинина  $\leq$  10 мл/мин).

### **Применение при беременности и лактации**

У лактирующих крыс осельтамивир и активный метаболит попадают в молоко. Происходит ли экскреция осельтамивира или активного метаболита с молоком у человека, неизвестно. Однако экстраполяция данных, полученных на животных, позволяет предполагать, что их количество в грудном молоке может составлять 0.01 мг/сутки и 0.3 мг/сутки, соответственно.

В настоящее время данных по применению препарата у беременных женщин недостаточно, чтобы оценить тератогенное или фетотоксичное действие осельтамивира фосфата.

С учетом этого, Тамифлю следует назначать во время беременности или лактации только в том случае, если возможные преимущества от его применения превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

### **Способ применения и дозы**

Тамифлю принимается внутрь, во время еды или независимо от приема пищи. У некоторых пациентов переносимость препарата улучшается, если его принимают во время еды.

#### Приготовление суспензии:

1. Осторожно несколько раз постучать пальцем по закрытому флакону с тем, чтобы порошок распределился на дне флакона.
2. Отмерить 52 мл воды, используя мерный стаканчик (если прилагается), заполняя его до указанного уровня.

3. Добавить все 52 мл воды во флакон, закрыть колпачком и хорошо встряхивать в течение 15 секунд.
4. Снять колпачок и вставить в горлышко флакона адаптер.
5. Плотно завинтить флакон колпачком для обеспечения правильного расположения адаптера.

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

## **Стандартный режим дозирования**

### ***Лечение***

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

*Взрослые и подростки  $\geq 12$  лет.* Рекомендованный режим дозирования Тамифлю – по одной капсуле 75 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней или по 75 мг суспензии 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта.

*Дети  $> 40$  кг или  $\geq 8$  лет,* которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по одной капсуле 75 мг 2 раза в сутки, в качестве альтернативы к рекомендованной дозе Тамифлю суспензии (см. ниже).

*Дети  $\geq 1$  года.* Рекомендованный режим дозирования Тамифлю суспензии для приёма внутрь:

Рекомендованный режим дозирования Тамифлю суспензии для приёма внутрь:

### ***Вес тела    Рекомендованная доза в течение 5 дней***

$< 15$ кг	30 мг два раза в сутки
$> 15 - 23$ кг	45 мг два раза в сутки
$> 23 - 40$ кг	60 мг два раза в сутки
$> 40$ кг	75 мг два раза в сутки

Для дозирования суспензии использовать прилагающийся шприц /отградуированный в мг /, необходимое количество суспензии отбирается из флакона дозирующим шприцем, переносится в мерный стаканчик и принимается внутрь.

### ***Профилактика***

*Взрослые и подростки  $\geq 12$  лет*

По 75 мг 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с инфицированным. Прием препарата нужно начинать не позднее, чем в первые 2 дня после контакта. Во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки; в течение 6 недель. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата.

### *Дети > 40 кг*

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

### *Дети старше 1 года*

Рекомендованный режим дозирования Тамифлю суспензии для приёма внутрь:

Вес	Рекомендованная доза в течение 10 дней
≤ 15 кг	30 мг 1 раз в сутки
> 15 - 23 кг	45 мг 1 раз в сутки
> 23 - 40 кг	60 мг 1 раз в сутки
> 40 кг	75 мг 1 раз в сутки

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

### **Дозирование в особых случаях**

#### ***Больные с поражением почек***

*Лечение гриппа.* Больным с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы не требуется. У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу Тамифлю следует уменьшить до 75 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Рекомендации по дозированию у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе или хроническом перитонеальном диализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, и для больных с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин отсутствуют (см. «Фармакокинетика в особых группах» и «Меры предосторожности»).

*Профилактика гриппа.* Больным с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы не требуется. У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу Тамифлю до 75 мг через день. Рекомендации по дозированию у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе или хроническом перитонеальном диализе по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, и для больных с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин отсутствуют (см. «Фармакокинетика в особых группах» и «Меры предосторожности»).

#### ***Больные с поражением печени***

Коррекция дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется (см. «Фармакокинетика в особых группах»).

#### ***Больные старческого возраста***

Коррекция дозы для профилактики или лечения гриппа не требуется (см. «Фармакокинетика в особых группах»).

## *Дети*

Безопасность и эффективность Тамифлю у детей до 1 года не установлены (см. «Фармакокинетика в особых группах»).

### **Побочное действие**

**При приеме Тамифлю для лечения гриппа у взрослых самые частые нежелательные явления - тошнота и рвота, которые возникают, как правило, после приема первой дозы, носят транзиторный характер и в большинстве случаев не требуют отмены препарата.**

Другие нежелательные явления, возникавшие с частотой <sup>3</sup> 1% при приеме Тамифлю по 75 мг 2 раза в сутки, включают диарею, бронхит, боли в животе, системное и несистемное головокружение, головная боль, кашель, нарушения сна, слабость.

У пациентов, принимавших Тамифлю для профилактики гриппа, несколько чаще, чем в группе плацебо, и чаще, чем в исследованиях по терапии, отмечались боли различной локализации, ринорея, диспепсия и инфекции верхних дыхательных путей. Однако, различия в частоте этих нежелательных явлений между группами Тамифлю и плацебо составили менее 1%.

### **Исследования лечения в педиатрической практике**

В клинических исследованиях осельтамивира III фазы, назначавшегося для лечения гриппа, участвовало всего 1032 ребёнка в возрасте 1-12 лет (включая 698 здоровых детей в возрасте 1-12 лет и 334 детей астматиков в возрасте 6-12 лет). Лечение осельтамивира суспензией получало 515 детей.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся у > 1% детей, получавших осельтамивир, включают следующие явления. Самым частым нежелательным явлением была рвота. Другие явления, о которых достаточно часто сообщали дети, получавшие лечение осельтамивиром, включали боль в животе, носовое кровотечение, нарушения, связанные с ухом, и конъюнктивит. Эти явления возникали внезапно, прекращались, несмотря на продолжение лечения, и в подавляющем большинстве случаев не послужили причиной прекращения лечения.

При использовании препарата в рутинной практике, *вне клинических исследований*, были отмечены очень редкие случаи кожной сыпи.

### **Передозировка**

В настоящее время случаев передозировки не описано, однако предполагаемыми симптомами острой передозировки будут тошнота со рвотой или без нее. Разовые дозы Тамифлю до 1000 мг переносились хорошо, за исключением тошноты и рвоты.

### **Особые указания**

См. «Фармакокинетика в особых случаях» и «Дозирование в особых случаях».

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



При лечении и профилактике гриппа у больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин требуется коррекция дозы.

## **Взаимодействия**

Информация, полученная в фармакологических и фармакокинетических исследованиях осельтамивира фосфата, позволяет считать клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятными.

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

Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что ни осельтамивира фосфат, ни активный метаболит не являются предпочтительным субстратом для полифункциональных оксидаз системы цитохрома P450 или для глюкуронилтрансфераз (см. “Фармакокинетика”). Формальной основы для взаимодействия с пероральными контрацептивами нет.

Циметидин, неспецифический ингибитор изоферментов системы цитохрома P450, не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита.

Одновременное назначение пробенецида приводит к увеличению AUC активного метаболита примерно в 2 раза. Однако, коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом не требуется.

Одновременный прием с амоксициллином не влияет на плазменные концентрации обоих препаратов. Одновременный прием с парацетамолом не влияет на плазменные концентрации осельтамивира, его активного метаболита и парацетамола.

В клинических исследованиях III фазы Тамифлю назначали вместе с часто применяющимися препаратами, такими как ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлюазид), антибиотики (пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов к гистамину (ранитидин, циметидин), бета-блокаторами (пропранолол), ксантинами (теофиллин), симпатомиметиками (псевдоэфедрин), опиатами (кодеин), кортикостероидами, ингаляционными бронхолитиками и анальгетиками (аспирин, ибупрофен и парацетамол). Изменений характера или частоты нежелательных явлений при этом не наблюдалось.

## **Форма выпуска и упаковка**

### ***Капсулы***

По 10 капсул в блистер ПВХ/Al.

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

### ***Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь***

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

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

### **Срок годности**

Капсулы	5 лет
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	2 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Капсулы  
Хранить при температуре не выше 30°C.

Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь  
Хранить при температуре не выше 25°C.

После приготовления суспензию хранить при 2 - 8°C в течение 10 дней.  
Не использовать суспензию по истечении 10 дней с момента приготовления.  
Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска из аптек**

Отпускается по рецепту врача.

### **Производитель**

“Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд”, Швейцария