

# Тамифлю - инструкция по применению

## Торговое название

Тамифлю

## Международное непатентованное название

Осельтамивир

## Лекарственная форма

Капсулы 75 мг

## Состав

Одна капсула содержит

*активное вещество* - осельтамивира фосфата 98,50 (эквивалентно осельтамивиру) (75.00)

*вспомогательные вещества*: крахмал прежелатинизированный, повидон К30, натрия кроскармеллоза, тальк, натрия стеарилфумарат,

*состав капсулы*: корпус – железа (III) оксид черный Е 172, титана диоксид Е 171, желатин; крышечка – железа (III) оксид красный Е 172, железа (III) оксид желтый Е 172, титана диоксид Е 171, желатин; чернила печатные.

## Описание

Твердые желатиновые капсулы, размер № 2, с непрозрачным корпусом серого цвета и непрозрачной крышечкой светло-желтого цвета, с маркировкой синего цвета «ROCHE» на корпусе и «75 mg» на крышечке.

Содержимое капсулы - порошок от белого до желтовато-белого цвета.

## Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты прямого действия. Ингибиторы нейраминидазы.

Код АТС J05AH02

## Фармакологические свойства

### **Фармакокинетика**

После перорального приема осельтамивира 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.

Средний объем распределения ( $V_{ss}$ ) активного метаболита составляет примерно 23 литров. Связывание активного метаболита с белками плазмы крови незначительно (около 3%). Связывание про-лекарства с белками плазмы крови составляет 42%, что недостаточно, чтобы служить причиной существенных лекарственных взаимодействий.

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

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. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина  $\leq 10$  мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась.

#### *Больные с поражением печени*

Исследование *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 пролекарства 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.

У детей 6-12 месяцев назначение осельтамивира в дозировке 3 мг/кг дважды в сутки обеспечивает плазменный уровень активного метаболита, аналогичный уровню, демонстрирующему клиническую эффективность у детей старшего возраста и взрослых.

### **Фармакодинамика**

Противовирусный препарат. Осельтамивира фосфат является пролекарством, 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.

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 осельтамивира карбоксилату у взрослых больных гриппом составляет 0.4%. Элиминация резистентного

вируса из организма пациентов, получающих Тамифлю, происходит без ухудшения клинического состояния больных.

## Показания к применению

- лечение гриппа у взрослых и детей, включая доношенных новорожденных, у которых наблюдаются симптомы гриппа, когда вирус гриппа циркулирует среди населения. Эффективность была продемонстрирована при начале лечения в течение 2 дней после первого появления симптомов гриппа.
- профилактика гриппа у взрослых и детей:
- профилактика гриппа у взрослых и детей старше 1 года после случаев контакта с лицами с клинически подтвержденным гриппом, когда вирус гриппа циркулирует среди населения
- профилактика гриппа у детей младше 1 года во время пандемии гриппа.

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

В случаях, когда у взрослых, подростков  $\geq 12$  лет и детей с массой тела  $> 40$  кг или  $\geq 8$  лет существует проблема с проглатыванием 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, растворенный в воде, сладкий десерт, сгущенное молоко с сахаром, яблочное пюре или йогурт) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления.

### **Стандартный режим дозирования**

*Взрослые и подростки старше 13 лет (с массой тела более 40 кг):*

*Лечение гриппа:*

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.

*Профилактика гриппа:*

Рекомендованная доза Тамифлю для профилактики гриппа после контакта с инфицированным лицом – по 75 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 10 дней.

Прием препарата нужно начинать не позднее, чем в первые 2 дня после контакта.

Рекомендованная доза для профилактики во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки; показана эффективность и безопасность препарата при приеме его в течение 6 недель. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата.

*Дети от 1 года до 12 лет:*

*Лечение гриппа:*

Масса тела                      Рекомендуемая дозировка в течение 5 дней:

10 – 15 кг                      30 мг два раза в день

15 – 23 кг                      45 мг два раза в день

23 – 40 кг                      60 мг два раза в день

> 40 кг                      75 мг два раза в день

*Профилактика гриппа:*

Масса тела                      Рекомендуемая дозировка в течение 10 дней:

10 – 15 кг                      30 мг один раз в день

15 – 23 кг                      45 мг один раз в день

23 – 40 кг                      60 мг один раз в день

> 40 кг                      75 мг один раз в день

Эффективность Тамифлю для профилактики во время сезонной эпидемии гриппа у детей младше 12 лет не изучалась.

*Дети до 1 года*

*Лечение гриппа:*

Рекомендованная доза для детей в возрасте до 1 года составляет 3 мг/кг массы тела дважды в день.

Масса тела                      Рекомендуемая дозировка в течение 5 дней:

3 кг                      9 мг два раза в день

4 кг                      12 мг два раза в день

5 кг                      15 мг два раза в день

6 кг                      18 мг два раза в день

7 кг                      21 мг два раза в день

8 кг                      24 мг два раза в день

9 кг                      27 мг два раза в день

10 кг                      30 мг два раза в день

Данный режим дозирования неприменим к недоношенным новорожденным (т.е., рожденным в срок до 36 недель). По дозированию у данной группы пациентов имеется недостаточное количество данных.

*Профилактика гриппа:*

Рекомендованная доза Тамифлю для профилактики гриппа во время пандемии у детей младше 1 года составляет половину лечебной дозы – 3 мг/кг один раз в день в течение 10 дней. Эффективность Тамифлю для профилактики во время сезонной эпидемии гриппа у детей младше 1 года не изучалась.

**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.

Пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе, Тамифлю может быть назначен в дозе 30 мг перед сеансом диализа. Для поддержания концентрации осельтамивира в плазме Тамифлю в дозе 30 мг должен назначаться после каждого сеанса гемодиализа. При перитонеальном диализе Тамифлю назначается в дозе 30 мг перед сеансом диализа, а затем в течение 5 дней по 30 мг в сутки. У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин), не находящихся на гемодиализе, фармакокинетика осельтамивира не изучалась.

**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 дозу Тамифлю следует уменьшить до 75 мг через день или же до 30 мг каждый день. Пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе, Тамифлю может быть назначен в дозе 30 мг перед сеансом диализа. Для поддержания концентрации осельтамивира в плазме Тамифлю в дозе 30 мг должен назначаться через один сеанс гемодиализа, в конце процедуры. При перитонеальном диализе Тамифлю назначается в дозе 30 мг перед сеансом диализа, а затем каждые 7 дней по 30 мг.

#### *Больные с поражением печени*

Коррекция дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

#### *Больные пожилого возраста*

Коррекция дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

#### *Экстемпоральное приготовление Тамифлю*

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, необходимо открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления.

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

- Держа одну капсулу 75 мг Тамифлю над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.
- Добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания (чтобы скрыть горький вкус) и хорошо перемешать.
- 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:

- Держа одну капсулу 75 мг Тамифлю над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.
- Добавить в порошок 5 мл воды с помощью шприца с метками, показывающими количество набранной жидкости. Тщательно перемешать в течение 2 минут.
- 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

>15-23 кг    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.
- Во вторую емкость добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания, чтобы скрыть горький вкус, и хорошо перемешать.
- 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.

## Побочные действия

*Очень часто (>10%)*

- тошнота, рвота
- головная боль

*Часто (1-10%)*

- боли в спине
- кашель, носовые кровотечения, заложенность носа, назофарингит, бронхит, средний отит, синусит, бронхоспазм,
- диарея, боли в эпигастральной области
- герпес
- раздражительность, утомляемость

*Нечасто (1-0,1%)*

- бессонница
- аллергические реакции (дерматит)
- конъюнктивит
- лимфоаденопатия

*Редко (<0,1%)*

- реакции гиперчувствительности (включая дерматит, сыпь, экзему, мультиморфную эритему, анафилактические реакции), синдром Стивенса-Джонсона
- желудочно-кишечные кровотечения
- гепатит, увеличение уровня печеночных ферментов
- судороги, делириозные состояния, перевозбуждение.

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к осельтамивиру фосфату или любому компоненту препарата
- хроническая почечная недостаточность (постоянный гемодиализ, хронический перитонеальный диализ, клиренс креатинина  $\leq 10$  мл/мин)

## Лекарственные 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.

Ни осельтамивира фосфат, ни активный метаболит не являются предпочтительным субстратом для полифункциональных оксидаз системы цитохрома P450 или для глюкуронилтрансфераз. 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.

Маловероятны клинически значимые межлекарственные взаимодействия, связанные 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.

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

При назначении Тамифлю вместе с часто применяющимися препаратами, такими как ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики, 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.

## Особые указания

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

### *Детский возраст*

Детям младше 13 лет с массой тела менее 40 кг рекомендуется использование Тамифлю порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Дети 6-12 месяцев: эффективность Тамифлю у детей младше 1 года не установлена. Однако имеются ограниченные данные по фармакокинетике у детей 6-12 месяцев, согласно которым назначение осельтамивира в дозировке 3 мг/кг дважды в сутки обеспечивает плазменный уровень активного метаболита, аналогичный уровню, демонстрирующему клиническую эффективность у детей старшего возраста и взрослых.

### *Беременность и период лактации*

Контролируемых клинических исследований по оценке безопасности Тамифлю у беременных не проводилось. 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 и проведена оценка безопасности, патогенности конкретного штамма вируса гриппа и состояния здоровья беременной женщины.

### *Особенности влияния на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами*

Не влияет

## 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.

## Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной пленки/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

7 лет

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

Сенекси САС, Франция

*Юридический адрес производителя:*

52 Rue M. et J. Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

## Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

### Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара и ответственной за фармаконадзор***

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г.Алматы, ул. Кунаева, 77,

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

Тел.: +7 (727) 321 24 24, факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

EU SmPC