

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
17.02.2016 № 104
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3189/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.04.2017 № 373

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Таміфлю[®]
(Tamiflu[®])

Склад:

діюча речовина: oseltamivir;

1 г порошку містить озельтамівіру 30 мг у вигляді озельтамівіру фосфату 39,4 мг;

1 мл готової суспензії містить 6 мг озельтамівіру у вигляді озельтамівіру фосфату 7,88 мг;

допоміжні речовини: сорбіт (Е 420), титану діоксид (Е 171), натрію бензоат (Е 211), ксантанова камедь, мононатрію цитрат, сахарин натрію, Тутті Фрутті PERMASEAL PHS-142000 (смакові добавки).

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: гранулят або грудкуватий гранулят від білого до світло-жовтого кольору; відновлена суспензія – непрозора суспензія від білого до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Інгібітори нейрамінідази.

Код АТХ J05A H02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Озельтамівіру фосфат є пропрепаратом активного метаболіту (озельтамівіру карбоксилат), який є селективним інгібітором ферменту нейрамінідази вірусів грипу, що являє собою глікопротеїн, знайдений на поверхні віріону. Активність ферменту нейрамінідази вірусу грипу є важливою для проникнення вірусу в неінфіковані клітини епітелію дихальних шляхів і вивільнення новоутворених вірусних частинок з інфікованих клітин та подальшого поширення вірусу в організмі.

Озельтамівіру карбоксилат інгібує нейрамінідазу вірусів грипу типів А та В *in vitro*. Озельтамівіру фосфат інгібує вірус грипу і реплікацію вірусу грипу *in vitro*. У разі орального застосування озельтамівір пригнічує реплікацію вірусу грипу типів А та В і його патогенність *in vivo* на моделях грипозної інфекції у тварин при противірусних концентраціях, що подібні тим, які досягаються у людини при дозі 75 мг двічі на добу.

Антивірусна активність озельтамівіру була підтверджена щодо вірусів грипу типів А та В в ході експериментальних досліджень за участю здорових добровольців.

Значення IC₅₀ озельтамівіру для ферменту нейрамінідази клінічних ізолятів вірусів грипу А коливалися від 0,1 нмоль до 1,3 нмоль, а для вірусів грипу В становили 2,6 нмоль. В даних

опублікованих досліджень відзначалися вищі значення IC₅₀ для вірусів грипу В з медіаною 8,5 нмоль.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому озельтамівіру фосфат (пропрепарат) легко всмоктується в шлунково-кишковому тракті і значною мірою перетворюється на активний метаболіт (озельтамівіру карбоксилат) переважно під дією печінкових естераз. Не менше 75 % прийнятої внутрішньої дози потрапляє у системний кровообіг у вигляді активного метаболіту, менше 5 % – у вигляді про-препарату. Плазмові концентрації як пропрепарату, так і активного метаболіту пропорційні дозі і не залежать від прийому їжі.

Розподіл

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

Зв'язування озельтамівіру карбоксилату з білками плазми людини низьке (приблизно 3 %).

Метаболізм

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

Виведення

Озельтамівір, що всмоктався, виводиться головним чином (> 90 %) шляхом перетворення на озельтамівіру карбоксилат, який не піддається подальшій трансформації і виводиться із сечею. У більшості пацієнтів максимальна концентрація озельтамівіру карбоксилат в плазмі знижується з періодом напіввиведення 6 – 10 годин. Активний метаболіт повністю (> 99 %) виводиться нирками. Нирковий кліренс (18,8 л/год) перевищує швидкість клубочкової фільтрації (7,5 л/год), що вказує на те, що препарат виводиться ще й шляхом канальцевої секреції. З калом виводиться менше 20 % прийнятого внутрішньо радіоактивно позначеного препарату.

Інші особливі групи.

Діти віком < 1 року

Фармакокінетика, фармакодинаміка і безпека препарату Таміфлю® вивчалися в 2 неконтрольованих відкритих дослідженнях, за участю дітей, інфікованих вірусом грипу, віком до 1 року (n=135). Швидкість кліренсу активного метаболіту, коригованого в залежності від маси тіла, зменшувалася з віком до одного року. Також експозиції метаболіту є більш мінливими у дітей раннього віку.

Нааявні дані вказують на те, що експозиція дози 3 мг/кг у дітей віком 0 – 12 місяців забезпечує експозицію про-ліквів і метаболіту, яка очікується бути ефективною щодо профілю безпеки у порівнянні з таким у дітей старшого віку та дорослих при застосуванні затверджені дози (див. розділи «Показання», «Спосіб застосування та дози»). Повідомлені побічні явища відповідали встановленому профілю безпеки у дітей старшого віку.

Немає даних щодо профілактики грипу у дітей віком до 1 року після контакту із хворими на грип. Профілактика під час епідемії грипу серед населення не вивчалася у дітей віком до 12 років.

Профілактика грипу після контакту у дітей віком до 1 року під час пандемії.

Моделювання прийому препарату 1 раз на добу у дозі 3 мг/кг у дітей віком до 1 року продемонструвало експозицію препарату у такому ж діапазоні або вище, ніж при застосуванні препарату у дозі 75 мг у дорослих 1 раз на добу. Експозиція не перевищує таку при лікуванні дітей віком до 1 року (3 мг/кг двічі на добу) і очікується, що призведе до порівнюваного профілю безпеки (див. розділ «Побічні реакції»). Клінічні дослідження щодо профілактики у дітей віком до 1 року не проводилися.

Діти ≥ 1 року

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

Пацієнти літнього віку

Експозиція активного метаболіту у рівноважному стані була на 25 – 35 % вищою у осіб літнього віку (віком від 65 до 78 років) ніж у дорослих віком до 65 років, які отримували порівнянні дози озельтамівіру. Період напіввиведення у осіб літнього віку був подібним до такого у молодших пацієнтів. З огляду на експозицію препарату та переносимість, корекція дози не вимагається для осіб літнього віку, за умови відсутності помірної чи тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну становить менше 60 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

In vitro дослідження продемонстрували, що не очікується ні значного збільшення експозиції озельтамівіру, ні значного зниження експозиції активного метаболіту у пацієнтів з порушенням функції печінки (див.розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вагітні жінки

Об'єднаний популяційний фармакокінетичний аналіз свідчить про те, що режим дозування препарату Таміфлю[®], описаний в розділі «Спосіб застосування та дози», спричиняє меншу експозицію (в середньому 30% протягом усіх триместрів) активного метаболіту у вагітних жінок у порівнянні з невагітними жінками. Менша прогнозована експозиція, однак, залишається вище інгібуючих концентрацій (IC₉₅) і для терапевтичного рівня для діапазону штамів вірусу грипу. Окрім того, існують дані, отримані в дослідженнях спостереження, які показують користь такого режиму дозування в цій популяції пацієнтів. Тому вагітним жінкам корекція дози для лікування або профілактики грипу не потрібна (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування грипу

Препарат Таміфлю[®] показаний дорослим та дітям, у тому числі доношеним новонародженим, у яких наявні симптоми, характерні для грипу, під час циркуляції вірусу грипу. Ефективність була продемонстрована, коли лікування було розпочато протягом двох днів після появи симптомів.

Профілактика грипу

- Профілактика грипу у дорослих та дітей віком від 1 року після контакту з особою з клінічно діагностованим грипом під час циркуляції вірусу грипу.
- Відповідне застосування препарату Таміфлю[®] з метою профілактики грипу необхідно визначати в кожному конкретному випадку, враховуючи обставини та зважаючи на групу пацієнтів, якій потрібен захист. У виняткових ситуаціях (наприклад, у разі розбіжностей між циркулюючим вірусом грипу та вірусом грипу, проти якого проводилась вакцинація, та під час пандемії) сезонну профілактику можна проводити у осіб віком від 1 року.

- Препарат Таміфлю® показаний для профілактики грипу у дітей віком до 1 року після контакту з особою з клінічно діагностованим грипом під час пандемії грипу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Застосування препарату Таміфлю® не замінює вакцинацію проти грипу.

Застосування протівірусних засобів для лікування та профілактики грипу має базуватися на офіційних рекомендаціях. Рішення про застосування озельтамівіру для лікування та профілактики слід приймати з урахуванням характеристик циркулюючих вірусів грипу, доступної інформації щодо чутливості вірусів грипу до лікарських засобів у кожному сезоні та впливу захворювання в різних географічних регіонах та групах пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Противопоказання.

Підвищена чутливість до озельтамівіру фосфату або до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні властивості озельтамівіру, такі як слабке зв'язування з білками та метаболізм, який не залежить від систем CYP450 і глюкуронідази (див. розділ «Фармакокінетика»), свідчать, що клінічно значима взаємодія з іншими лікарськими засобами мало ймовірна.

Пробенецид

При одночасному прийомі озельтамівіру і пробенециду пацієнтам з нормальною функцією нирок корекція дози не потрібна. Одночасне призначення пробенециду, який є потужним інгібітором аніонного шляху ниркової каналцевої секреції, призводить до збільшення активного метаболіту озельтамівіру приблизно вдвічі.

Амоксицилін

Озельтамівір не виявляє кінетичної взаємодії з амоксициліном, елімінація якого відбувається тим же шляхом, що й озельтамівіру, що свідчить про слабку взаємодію з озельтамівіром на даному шляху.

Ниркова елімінація

Клінічно важлива взаємодія з іншими лікарськими засобами, яка включає конкуренцію за ниркову каналцеву секрецію, мало ймовірна у зв'язку з відомими межами безпеки більшості цих засобів, характеристиками елімінації активного метаболіту (клубочкова фільтрація та аніонна каналцева секреція) і об'ємом екскреції за допомогою даних шляхів. Однак слід виявляти обережність при призначенні озельтамівіру пацієнтам, які приймають лікарські засоби з аналогічним шляхом екскреції з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, хлорпропамід, метотрексат, фенілбутазон).

Додаткова інформація

Фармакокінетичні взаємодії між озельтамівіром та його активним метаболітом при одночасному призначенні з парацетамолом, ацетилсаліциловою кислотою, циметидином та антацидними засобами (гідроксид магнію і гідроксид алюмінію, кальцію карбонат), римантадином або варфарином (у пацієнтів, які знаходяться на стабільних дозах варфарину та не хворіють на грип) не виявлені.

Особливості застосування.

Озельтамівір ефективний тільки проти захворювань, спричинених вірусами грипу. Даних щодо ефективності озельтамівіру при будь-яких захворюваннях, спричинених іншими збудниками, крім вірусів грипу, немає (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Застосування препарату Таміфлю® не замінює вакцинацію проти грипу. Застосування препарату Таміфлю® не повинно впливати на оцінку осіб щодо застосування щорічної вакцинації проти грипу. Захист від грипу триває лише під час прийому препарату Таміфлю®. Препарат Таміфлю® слід застосовувати для лікування та профілактики грипу лише при наявності надійних епідеміологічних даних, які свідчать про циркуляцію вірусу. Продемонстровано, що чутливість циркулюючих штамів вірусу грипу до озельтамівіру має високу варіабельність (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тому лікар повинен враховувати

найсвіжішу інформацію щодо чутливості до озельтамівіру циркулюючих на даний час вірусів перед прийняттям рішення про застосування препарату Таміфлю®.

Тяжкі супутні стани

Немає інформації щодо безпеки та ефективності озельтамівіру для пацієнтів з будь-якими достатньо тяжкими чи нестабільними захворюваннями з неминучим ризиком госпіталізації.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Безпека та ефективність озельтамівіру для лікування та профілактики грипу у пацієнтів з ослабленим імунітетом не встановлені (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Захворювання серця/дихальної системи

Ефективність озельтамівіру для лікування осіб з хронічними захворюваннями серця та/або захворюваннями дихальної системи не встановлена. У таких пацієнтів різниця в частоті ускладнень між групами лікування та плацебо не спостерігалась (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Діти

На сьогодні немає даних, що б дозволили надати рекомендації з дозування для недоношених дітей (вік після зачаття < 36 тижнів).

Тяжка ниркова недостатність

Корекція дози препарату Таміфлю® при застосуванні для лікування та профілактики рекомендується дорослим та підліткам (13 – 17 років) з тяжкою нирковою недостатністю. Недостатньо клінічних даних щодо немовлят та дітей віком від 1 року з нирковою недостатністю для рекомендацій з дозування (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакокінетика»).

Нейропсихічні розлади

У хворих на грип (переважно у дітей та підлітків) при застосуванні препарату Таміфлю® були зафіксовані випадки нейропсихічних розладів. Такі розлади також були зареєстровані у хворих на грип, які не застосовували озельтамівір. За пацієнтами слід ретельно спостерігати для виявлення змін поведінки, а користь та ризик від продовження лікування слід оцінювати з обережністю для кожного пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

Цей лікарський засіб містить сорбіт. Пацієнтам з рідкісними проблемами вродженої непереносимості фруктози не слід приймати цей лікарський засіб.

Сорбіт може мати легкий проносний ефект.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Контрольовані клінічні дослідження застосування озельтамівіру вагітним не проводились, дані щодо застосування під час вагітності отримані у постмаркетингових дослідженнях та дослідженнях спостереження (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). Отримані дані та результати досліджень у тварин свідчать про відсутність прямої чи опосередкованої шкідливої дії на вагітність, розвиток ембріона/плода та постнатальний розвиток. Вагітним жінкам можна призначати препарат Таміфлю® з урахуванням наявної інформації з безпеки, патогенності циркулюючого штаму вірусу грипу та стану вагітної жінки.

Годування груддю

У лактуючих шурів озельтамівір та активний метаболіт екскретуються у молоко. Існує обмежена інформація щодо годування груддю жінками, які приймають озельтамівір, та щодо екскреції озельтамівіру у грудне молоко людини. Обмежені дані продемонстрували, що озельтамівір та його активний метаболіт були виявлені у грудному молоці, однак в низьких концентраціях, що може призвести до потрапляння субтерапевтичної дози в організм немовляти. Враховуючи цю інформацію, а також патогенність циркулюючого штаму вірусу грипу та стан жінки, яка годує груддю, можна розглянути питання про призначення озельтамівіру після оцінки співвідношення користь/ризик для жінок, що годують груддю.

Фертильність

На основі доклінічних даних докази про вплив препарату Таміфлю® на фертильність чоловіків або жінок відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Таміфлю® не має впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Таміфлю® у вигляді суспензії і препарат Таміфлю® у вигляді твердих капсул є біоеквівалентними лікарськими формами. Дозу препарату 75 мг можна приймати у вигляді однієї капсули 75 мг.

Дорослі, підлітки та діти (> 40 кг), які в змозі проковтнути капсули, можуть отримати відповідні дози препарату Таміфлю® у вигляді капсул.

Лікування

Лікування слід розпочинати якомога раніше, у перші два дні появи симптомів грипу.

Дорослі та підлітки (13-17 років)

Рекомендований режим дозування препарату Таміфлю® – по 75 мг озельтамівіру 2 рази на добу перорально протягом 5 днів.

Діти

Діти віком від 1 року

Рекомендована доза препарату Таміфлю® 6 мг/мл у вигляді оральної суспензії вказана в таблиці 1.

Таблиця 1. Дозування із врахуванням маси тіла рекомендується дітям віком від 1 року

Маса тіла	Доза, рекомендована для прийому протягом 5 днів	Кількість оральної суспензії
10-15 кг	30 мг двічі на добу	5 мл двічі на добу
> 15-23 кг	45 мг двічі на добу	7,5 мл двічі на добу
> 23-40 кг	60 мг двічі на добу	10 мл двічі на добу
> 40 кг	75 мг двічі на добу	12,5 мл двічі на добу

Діти з масою тіла > 40 кг і діти, які здатні проковтнути капсули, можуть отримувати лікування із застосуванням дози для дорослих – 75 мг у вигляді капсул два рази на добу протягом 5 днів як альтернативу рекомендованої дози препарату Таміфлю® у вигляді суспензії.

Діти віком до 1 року

Рекомендована доза для лікування дітей віком 0 – 12 місяців становить 3 мг/кг двічі на добу. За фармакокінетичними даними та даними з безпеки, які свідчать про те, що ця доза у дітей віком від 0 до 12 місяців забезпечує клінічно ефективні концентрації у плазмі крові препарату і активного метаболіту із профілем безпеки, подібним до такого, що спостерігався у дітей старшого віку і дорослих (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дозатор об'ємом 3 мл для орального застосування препарату (градуирований з ціною поділки 0,1 мл) слід застосовувати дітям віком 0 – 12 місяців, для яких необхідною дозою є від 1 до 3 мл препарату Таміфлю® оральної суспензії 6 мг/мл. Для вищих доз слід застосовувати шприц об'ємом 10 мл. Нижче подано рекомендований режим дозування для лікування дітей віком до 1 року:

Таблиця 2. Таблиця дозування озельтамівіру для дітей віком до 1 року: 3 мг/кг два рази на добу

Маса тіла*	Доза, рекомендована для прийому протягом 5 днів	Кількість оральної суспензії	Об'єм дозатора для застосування
3 кг	9 мг двічі на добу	1,5 мл двічі на добу	3 мл
3,5 кг	10,5 мг двічі на добу	1,8 мл двічі на добу	3 мл
4 кг	12 мг двічі на добу	2,0 мл двічі на добу	3 мл
4,5 кг	13,5 мг двічі на добу	2,3 мл двічі на добу	3 мл
5 кг	15 мг двічі на добу	2,5 мл двічі на добу	3 мл
5,5 кг	16,5 мг двічі на добу	2,8 мл двічі на добу	3 мл
6 кг	18 мг двічі на добу	3,0 мл двічі на добу	3 мл
> 6 – 7 кг	21 мг двічі на добу	3,5 мл двічі на добу	10 мл
> 7 – 8 кг	24 мг двічі на добу	4,0 мл двічі на добу	10 мл
> 8 – 9 кг	27 мг двічі на добу	4,5 мл двічі на добу	10 мл
> 9 – 10 кг	30 мг двічі на добу	5,0 мл двічі на добу	10 мл

* Дана таблиця містить не всі можливі варіанти маси тіла для цієї популяції.

Ці, пов'язані з віком рекомендації щодо дозування препарату, не призначені для недоношених немовлят, тобто дітей з віком менше 36 тижнів після запліднення. Даних щодо таких пацієнтів, яким через незрілість фізіологічних функцій можуть бути потрібні інші режими дозування, недостатньо.

Профілактика

Профілактика після контакту з хворим на грип

Дорослі та підлітки (13-17 років)

Рекомендована доза препарату Таміфлю® для профілактики грипу після контакту з хворим на грип – по 75 мг озельтамівіру 1 раз на добу перорально протягом 10 днів. Прийом препарату слід розпочинати не пізніше ніж у перші 2 дні після контакту.

Діти віком від 1 року

Рекомендовані дози препарату Таміфлю® для профілактики грипу після контакту з хворим на грип:

Таблиця 5.

Маса тіла	Доза, рекомендована для прийому протягом 5 днів	Кількість оральної суспензії
10 – 15 кг	30 мг один раз на добу	5 мл один раз на добу
> 15 – 23 кг	45 мг один раз на добу	7,5 мл один раз на добу
> 23 – 40 кг	60 мг один раз на добу	10 мл один раз на добу
> 40 кг	75 мг один раз на добу	12,5 мл один раз на добу

Діти з масою тіла > 40 кг і діти, які здатні проковтнути капсули, можуть отримувати профілактичне лікування із застосуванням препарату у вигляді капсул 75 мг один раз на добу протягом 10 днів як альтернативу рекомендованої дози препарату Таміфлю® у вигляді суспензії.

Діти віком до 1 року

Рекомендована доза для профілактики грипу у дітей віком до 12 місяців під час пандемії грипу становить половину добової дози для лікування. Такий режим дозування ґрунтується на клінічних даних щодо застосування препарату дітям віком > 1 року і дорослим; він продемонстрував, що профілактична доза препарату, еквівалентна половині добової дози для лікування, є клінічно ефективною для профілактики грипу (див. розділ «Фармакокінетика»). У разі пандемії дозатор об'ємом 3 мл для орального застосування препарату (градуирований з ціною поділки 0,1 мл) слід застосовувати дітям віком до 1 року, для яких необхідною є доза від 1 до 3 мл препарату Таміфлю® оральної суспензії 6 мг/мл. Для вищих доз слід застосовувати шприц об'ємом 10 мл.

Нижче подано рекомендований режим дозування дітям віком до 1 року:

Таблиця 6. Дозування озельтамівіру для дітей віком до 1 року: 3 мг/кг один раз на добу

Маса тіла*	Доза, рекомендована для прийому протягом 10 днів	Кількість оральної суспензії	Об'єм дозатора для застосування
3 кг	9 мг один раз на добу	1,5 мл один раз на добу	3 мл
3,5 кг	10,5 мг один раз на добу	1,8 мл один раз на добу	3 мл
4 кг	12 мг один раз на добу	2,0 мл один раз на добу	3 мл
4,5 кг	13,5 мг один раз на добу	2,3 мл один раз на добу	3 мл
5 кг	15 мг один раз на добу	2,5 мл один раз на добу	3 мл
5,5 кг	16,5 мг один раз на добу	2,8 мл один раз на добу	3 мл
6 кг	18 мг один раз на добу	3,0 мл один раз на добу	3 мл
> 6 – 7 кг	21 мг один раз на добу	3,5 мл один раз на добу	10 мл
> 7 – 8 кг	24 мг один раз на добу	4,0 мл один раз на добу	10 мл
> 8 – 9 кг	27 мг один раз на добу	4,5 мл один раз на добу	10 мл
> 9 – 10 кг	30 мг один раз на добу	5,0 мл один раз на добу	10 мл

* Дана таблиця містить не всі можливі варіанти маси тіла для цієї популяції.

Ці, пов'язані з віком рекомендації щодо дозування препарату, не призначені для недоношених дітей, тобто дітей з гестаційним віком менше 36 тижнів. Даних для таких пацієнтів, яким через незрілість фізіологічних функцій можуть бути потрібні інші режими дозування, недостатньо.

Профілактика під час епідемії грипу

Профілактика під час епідемії грипу у дітей віком до 12 років не вивчалася. Рекомендована доза для дорослих і підлітків для профілактики грипу під час спалаху грипу становить 75 мг озельтамівіру один раз на добу впродовж періоду тривалістю до 6 тижнів.

Дозування в особливих випадках

Пацієнти з ураженням печінки

Немає необхідності коригувати дозу для лікування або профілактики хворим з порушенням функції печінки. Дослідження за участю дітей з порушеннями функції печінки не проводилися.

Пацієнти з ураженням нирок

Лікування грипу

Корекція дози препарату Таміфлю® необхідна дорослим та підліткам (13-17 років) з помірним та тяжким ураженням нирок.

Таблиця 9. Рекомендовані дози для лікування грипу

Кліренс креатиніну	Рекомендована доза для лікування
> 60 мл/хв	75 мг двічі на день
Від > 30 до 60 мл/хв	30 мг двічі на день
Від > 10 до 30 мл/хв	30 мг один раз на день
≤ 10 мл/хв	Не рекомендується (немає даних)
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	30 мг після кожного сеансу гемодіалізу
Пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі*	30 мг одноразово

* Дані отримані в результаті досліджень у хворих, які знаходяться на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (ПАПД); кліренс озельтамівіру карбоксилату, як очікується, буде вищим при використанні автоматизованого постійного циклічного перитонеального діалізу (ПЦПД). Режим лікування може перемикатися з ПЦПД на ПАПД, якщо нефролог визнає це за необхідне.

Профілактика грипу

Корекція дози препарату Таміфлю® необхідна дорослим та підліткам (13 – 17 років) з помірним та тяжким ураженням нирок. Рекомендовані дози наведені у таблиці 10.

Таблиця 10. Профілактика грипу

Кліренс креатиніну	Рекомендована доза для профілактики
> 60 мл/хв	75 мг один раз на день
Від > 30 до 60 мл/хв	30 мг один раз на день
Від > 10 до 30 мл/хв	30 мг через день
≤ 10 мл/хв	Не рекомендується (немає даних)
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	30 мг після кожного другого сеансу гемодіалізу
Пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі*	30 мг один раз на тиждень

* Дані отримані в результаті досліджень у хворих, які знаходяться на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (ПАПД); кліренс озельтамівіру карбоксилату, як очікується, буде вищим при використанні автоматизованого постійного циклічного перитонеального діалізу (ПЦПД). Режим лікування може перемикатися з ПЦПД на ПАПД, якщо нефролог визнає це за необхідне.

Недостатньо доступних клінічних даних щодо застосування препарату немовлятам і дітям віком до 12 років з порушенням функції нирок, щоб надати будь-які рекомендації з дозування препарату.

Хворі літнього віку

Немає потреби коригувати дозу, за винятком випадків помірною або тяжкого порушення функції нирок.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Подовжена тривалість сезонної профілактики захворювання до 12 тижнів вивчалася у пацієнтів з ослабленим імунітетом (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Спосіб введення

Для дозування препарату в упаковці надаються пластикові дозатори для орального застосування об'ємом 3 мл і 10 мл.

Приготування суспензії для орального застосування

1. Струсіть кілька разів закриту пляшку для розпушування порошку.
2. Відміряйте 55 мл води. Для цього використайте мірний стаканчик і заповніть його до потрібного рівня (мірний стаканчик постачається з упаковкою препарату).
3. Додайте всю воду (55 мл) до пляшки з порошком і струшуйте закриту пляшку протягом приблизно 15 секунд.
4. Зніміть захисну кришку і втисніть пластиковий адаптер у горловину пляшки.
5. Щільно закрийте пляшку захисною кришкою. Це забезпечить правильне положення пластикового адаптера у пляшці.

Таким чином отримано пляшку із оральною суспензією препарату Таміфлю® готовою до дозування.

Перед застосуванням суспензію Таміфлю® потрібно обов'язково струшувати!

Завжди використовуйте пластиковий дозатор, що постачається разом із лікарським засобом, для правильного дозування.



Рис. 1



Рис. 2

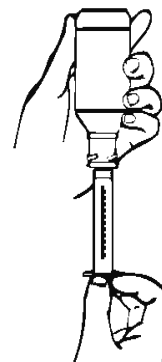


Рис. 3

1. Перевірте чи закрита пляшка (див. рис.1) і добре струсіть перед застосуванням препарату Таміфлю[®], суспензії для орального застосування.
2. Залежно від необхідної дози візьміть пластиковий дозатор по 3 мл або по 10 мл (див. рис. 2), що постачається з упаковкою препарату.
Втисніть поршень повністю до наконечника пластикового дозатора.
3. Зніміть кришку з пляшки (див. рис.1).
Приєднайте наконечник пластикового дозатора до пластикового адаптера пляшки.
Поверніть пляшку догори дном разом зі з'єднаним з ним пластиковим дозатором (див. рис. 3).
Повільно відтягніть поршень, щоб лікарський засіб поступив у дозатор, зупиніться на позначці, що відображає необхідну дозу.
Переверніть пляшку разом із пластиковим дозатором у вертикальне положення.
Повільно роз'єднайте пластиковий дозатор із пляшкою.
4. Витисніть суспензію прямо у ротову порожнину, для цього натисніть на поршень пластикового дозатора.
Переконайтеся, що суспензію проковтнули. Після прийому ліків можна пити і їсти.
5. Одразу після використання розберіть пластиковий дозатор на дві частини і промийте їх під проточною водою.

Діти.

Наявна інформація з безпеки застосування препарату Таміфлю[®] для лікування грипу у дітей віком до 1 року, отримана у проспективних та ретроспективних дослідженнях спостереження, та дані епідеміологічної бази даних та післяреєстраційного застосування свідчать, що профіль безпеки у дітей віком до 1 року порівнянний з встановленим профілем безпеки у дітей віком від 1 року.

Передозування.

Повідомлення про передозування препарату Таміфлю[®] були одержані у ході клінічних досліджень та протягом постмаркетингового застосування препарату. У більшості повідомлених випадків передозування про побічні реакції не повідомлялося.

Побічні реакції, про які повідомлялося при передозуванні, були за характером та видами подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні терапевтичних доз препарату Таміфлю[®] (див. розділ «Побічні реакції»).

Специфічного антидоту не існує.

Діти

Про передозування повідомлялося частіше у дітей, ніж у дорослих та підлітків. Слід виявляти обережність при застосуванні оральної суспензії препарату Таміфлю[®] дітям.

Побічні реакції.

У цілому профіль безпеки препарату Таміфлю[®] базується на даних лікування грипу у 6049 дорослих/підлітків і 1473 дітей та на даних профілактики грипу у 3990 дорослих/підлітків та 253 дітей, які отримували препарат Таміфлю[®] або плацебо під час клінічних досліджень. Крім того, 475 пацієнтів з ослабленим імунітетом (включаючи 18 дітей, з них 10 дітей отримували препарат Таміфлю[®] і 8 пацієнтів отримували плацебо) отримували препарат Таміфлю[®] або плацебо для профілактики грипу.

У дорослих/підлітків, найчастішими побічними реакціями були нудота і блювання під час лікування та нудота – під час профілактики грипу. Більшість з цих побічних реакцій спостерігались одноразово, у перший-другий день лікування та зникали спонтанно через 1 – 2 дні. У дітей найчастішою побічною реакцією було блювання. У більшості випадків ці побічні реакції не призводили до відміни препарату Таміфлю[®].

Під час постмаркетингового застосування озельтамівіру рідко повідомлялося про такі серйозні побічні реакції: анафілактичні та анафілактоїдні реакції, порушення з боку печінки (блискавичний гепатит, порушення функції печінки та жовтяниця), ангіоневротичний

набряк, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, шлунково-кишкова кровотеча та нейропсихічні розлади (стосовно нейропсихічних розладів див. розділ «Особливості застосування»).

Для опису частоти побічних реакцій використовували такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$). Побічні реакції віднесено до певної категорії згідно з аналізом об'єднаних даних клінічних досліджень.

Лікування та профілактика грипу у дорослих та підлітків

Побічні реакції, які виникали найчастіше у дорослих/підлітків в дослідженнях лікування і профілактики при застосуванні рекомендованої дози (75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів для лікування та 75 мг 1 раз на добу протягом 6 тижнів для профілактики), наводяться нижче.

Профіль безпеки, повідомлений у осіб, які отримували препарат Таміфлю® у рекомендованій дозі для профілактики (75 мг 1 раз на добу протягом до 6 тижнів), був подібним до такого, що спостерігався у дослідженнях лікування, незважаючи на більшу тривалість дозування з метою профілактики.

Побічні реакції, про які повідомлялось у дослідженнях препарату Таміфлю® для лікування і профілактики грипу у дорослих і підлітків або при постмаркетинговому спостереженні:

- *інфекції та інвазії*: поширені – бронхіт, простий герпес, назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусит;
- *з боку системи крові та лімфатичної системи*: рідко поширені – тромбоцитопенія;
- *з боку імунної системи*: непоширені – реакція гіперчутливості; рідко поширені – анафілактичні та анафілактоїдні реакції;
- *психічні розлади*: рідко поширені – ажитація, патологічна поведінка, тривожність, сплутаність свідомості, марення, делірій, галюцинації, нічні кошмари, самотравмування;
- *з боку нервової системи*: дуже поширені – головний біль; поширені – безсоння; непоширені – порушення свідомості, судоми;
- *з боку органів зору*: рідко поширені – порушення зору;
- *з боку серцевої системи*: непоширені – серцеві аритмії;
- *з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*: поширені – кашель, ринорея, біль у горлі;
- *з боку шлунково-кишкового тракту*: дуже поширені – нудота; поширені – блювання, біль у животі (включаючи біль у верхніх відділах), диспепсія; рідко поширені – шлунково-кишкова кровотеча, геморагічний коліт;
- *з боку гепатобіліарної системи*: непоширені – підвищення рівня печінкових ферментів; рідко поширені – блискавичний гепатит, печінкова недостатність, гепатит;
- *з боку шкіри і підшкірної клітковини*: непоширені – екзема, дерматит, висипання, кропив'янка; рідко поширені – ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз;
- *загальні розлади та реакції у місці введення*: поширені – біль, запаморочення (включаючи вертиго), слабкість, гіпертермія, біль у кінцівках.

Лікування та профілактика грипу у дітей

Загалом 1473 дитини (включаючи здорових дітей віком 1-12 років та дітей з астмою віком 6-12 років) взяли участь у клінічних дослідженнях озельтамівіру для лікування грипу. Серед них 851 дитина отримувала лікування суспензією озельтамівіру. Загалом 158 дітей отримували рекомендовану дозу препарату Таміфлю® 1 раз на день у дослідженнях профілактики після експозиції препарату у домашніх умовах (n = 99) у 6-тижневих дослідженнях сезонної профілактики (n = 49) та у 12-тижневих дослідженнях сезонної профілактики серед дітей з ослабленим імунітетом (n = 10).

Побічні реакції, які найчастіше спостерігалися в клінічних дослідженнях застосування препарату Таміфлю® для лікування та профілактики грипу у дітей (дозування залежно від віку/маси тіла – від 30 мг до 75 мг 1 раз на добу):

- *інфекції та інвазії*: поширені – середній отит;
- *з боку нервової системи*: поширені – головний біль;
- *з боку органів зору*: поширені – кон'юнктивіт (включаючи почервоніння очей, виділення з очей та біль в очах);
- *з боку органів слуху та вестибулярного апарату*: поширені – біль у вухах; непоширені – порушення з боку барабанної перетинки;
- *з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння*: дуже поширені – кашель, закладеність носа; поширені – ринорея;
- *з боку шлунково-кишкового тракту*: дуже поширені – блювання; поширені – біль у животі (включаючи біль у верхній відділах), диспепсія, нудота;
- *з боку шкіри та підшкірної клітковини*: непоширені – дерматит (включаючи алергічний та атопічний дерматити).

Опис окремих побічних реакцій

Психічні та неврологічні розлади

Грип може бути пов'язаний з різними неврологічними порушеннями та розладами поведінки, що можуть включати галюцинації, делірій та неадекватну поведінку, у деяких випадках – з летальними наслідками. Вказані явища можуть спостерігатись як прояв енцефаліту чи енцефалопатії, але можуть виникати без очевидного тяжкого захворювання.

Під час постмаркетингового застосування препарату Таміфлю® у хворих на грип також були зафіксовані випадки судом і делірію (включаючи такі симптоми, як зміна рівня свідомості, сплутаність свідомості, неадекватна поведінка, марення, галюцинації, агітації, тривога, нічні кошмари), які в поодиноких випадках призводили до випадкового самопошкодження чи летальних наслідків. Вказані явища були зафіксовані в основному у дітей та підлітків і часто мали раптовий початок та швидке завершення. Невідомо, чи пов'язані психоневротичні порушення із застосуванням препарату Таміфлю®. Такі психоневротичні розлади також спостерігалися у хворих на грип, які не застосовували препарат Таміфлю®.

Гепатобіліарні порушення

У пацієнтів з грипоподібним захворюванням спостерігалися розлади гепатобіліарної системи, випадки гепатиту та підвищення рівня печінкових ферментів. Вказані випадки включали летальний фульмінантний гепатит/печінкову недостатність.

Додаткова інформація про окремі групи пацієнтів

Діти віком до 1 року

В 2 дослідженнях, у яких вивчалися фармакокінетика, фармакодинаміка та профіль безпеки терапії озельтамівіром у 135 дітей віком до 1 року, інфікованих вірусом грипу, профіль безпеки був подібним серед вікових груп, при цьому блювання, діарея та поприлість були найчастішими повідомлюваними побічними явищами (див. розділ «Фармакокінетика»). Недостатньо даних щодо дітей віком після запліднення менше 36 тижнів.

Наявна інформація з безпеки застосування озельтамівіру для лікування грипу у дітей віком до 1 року, отримана у проспективних та ретроспективних дослідженнях спостереження у понад 2400 дітей цієї вікової групи, та дані епідеміологічної бази даних та післяреєстраційного застосування свідчать, що профіль безпеки у дітей віком до 1 року порівнянний зі встановленим профілем безпеки у дітей віком від 1 року.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з хронічними захворюваннями серця та/або дихальної системи

Досліджувана популяція для лікування грипу включала здорових дорослих/підлітків і пацієнтів з факторами ризику (пацієнти з підвищеним ризиком розвитку ускладнень, пов'язаних з грипом, наприклад пацієнти літнього віку та пацієнти з хронічними захворюваннями серця або дихальної системи). Загалом профіль безпеки у підлітків та дорослих з факторами ризику був якісно порівняним з таким у здорових дорослих/підлітків.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Під час 12-тижневого дослідження профілактики у 475 осіб з ослабленим імунітетом, у тому числі у 18 дітей віком 1 – 12 років та старших, профіль безпеки у 238 пацієнтів, які

отримували озельтамівір, був порівняним з таким, що спостерігався у ході клінічних досліджень застосування препарату Таміфлю® для профілактики.

Діти з вже наявною бронхіальною астмою

Загалом профіль побічних реакцій у дітей з бронхіальною астмою був якісно порівняним із таким у здорових дітей.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Приготовлену суспензію зберігати при температурі від 2 до 8 °С (у холодильнику) не більше 17 днів або при температурі не вище 25 °С – не більше 10 днів.

Упаковка.

По 13 г порошку для оральної суспензії у пляшці із коричневого скла місткістю 100 мл (з поліпропіленовою гвинтовою кришкою з функцією для захисту від відкриття дітьми).

По 1 пляшці разом з пластиковим адаптером, пластиковим дозатором для орального застосування місткістю 10 мл, або пластиковими дозаторами для орального застосування місткістю 3 мл та 10 мл, пластиковим мірним стаканчиком у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія

Дата останнього перегляду.