

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

**ТАМІФЛЮ**

**(TAMIFLU®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* озельтамівір;

1 капсула 30 мг містить: озельтамівір 30 мг у формі озельтамівіру фосфату 39,4 мг;

1 капсула 45 мг містить: озельтамівір 45 мг у формі озельтамівіру фосфату 59,1 мг;

1 капсула 75 мг містить: озельтамівір 75 мг у формі озельтамівіру фосфату 98,5 мг.

*допоміжні речовини:* крохмаль прежелатинізований, повідон К 30, натрію кроскармелоза, тальк, натрію стеарилу фумарат;

*оболонка:*

*капсули по 30 мг:* желатин, барвник заліза оксид червоний (Е 172), барвник заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171);

*капсули по 45 мг:* желатин, барвник заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171);

*капсули по 75 мг:* желатин, барвник заліза оксид червоний (Е 172), барвник заліза оксид жовтий (Е 172), барвник заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171), печатна краска.

**Лікарська форма.** Капсули.

### **Фармакотерапевтична група.**

Противірусні засоби для системного застосування. Інгібітори нейрамінідази. Код АТС J05A H02.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

##### *Лікування грипу*

У дорослих та дітей старше 1 року, у яких наявні симптоми, характерні для грипу, під час циркуляції вірусу грипу. Ефективність препарату продемонстрована на початку лікування протягом двох днів після появи симптомів. Дане показання базується на клінічних дослідженнях грипу, з переважним розповсюдженням грипу типу А.

Лікування дітей віком 6 - 12 місяців під час пандемії грипу.

##### *Профілактика грипу*

Профілактика грипу у дорослих та дітей старше 1 року після контакту з особою з клінічно діагностованим грипом під час циркуляції вірусу грипу;

- питання про застосування Таміфлю з метою профілактики грипу необхідно вирішувати в кожному конкретному випадку, враховуючи обставини та зважаючи на групу пацієнтів, якій потрібен захист. У виключних ситуаціях (наприклад, у разі неспівпадання між циркулюючим вірусом грипу та вірусом грипу, проти якого проводилась вакцинація, та під час пандемії) сезонна профілактика може проводитись у дітей старше 1 року.

##### Застосування Таміфлю не замінює вакцинацію проти грипу.

Застосування противірусних засобів для лікування та профілактики грипу повинне базуватися на офіційних рекомендаціях. Рішення про застосування противірусних засобів для лікування та профілактики слід приймати з урахуванням характеристик циркулюючих вірусів грипу та впливу захворювання в різних географічних регіонах та групою пацієнтів.

Базуючись на обмежених фармакокінетичних даних та даних з безпеки, Таміфлю може

Сторінка 2 з 11. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України  
застосовуватись у дітей віком від 6 до 12 місяців для лікування протягом пандемії грипу. Для того, щоб впевнитись у потенційній користі від застосування Таміфлю, дітям віком від 6 до 12 місяців, лікарю необхідно прийняти до уваги патогенність циркулюючого штаму та стан дитини.

### **Протипоказання.**

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

### **Спосіб застосування та дози.**

Доза 75 мг може призначатись:

- як 1 капсула 75 мг чи
- 1 капсула 30 мг плюс 1 капсула 45 мг

Таміфлю можна приймати під час вживання їжі або незалежно від її вживання. У деяких пацієнтів переносимість препарату поліпшується, якщо його приймають під час вживання їжі.

### **Стандартний режим дозування**

#### **Лікування**

Лікування потрібно розпочинати у перший або другий день появи симптомів грипу.

Дорослі та підлітки старше 13 років. Рекомендований режим дозування Таміфлю – по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу перорально протягом 5 днів.

Діти віком від 1 до 12 років: наявні капсули по 30 та 45 мг (див. таблицю 1).

#### Таблиця 1

Рекомендована доза Таміфлю залежно від маси тіла у дітей старше 1 року

Маса тіла	Рекомендована доза протягом 5 днів
≤ 15 кг	30 мг 2 рази на добу
> 15 кг до 23 кг	45 мг 2 рази на добу
> 23 кг до 40 кг	60 мг 2 рази на добу
> 40 кг	75 мг 2 рази на добу

Діти. Дітям з масою тіла > 40 кг, які можуть проковтнути капсули, слід приймати препарат по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу або по одній капсулі 30 мг плюс одна капсула 45 мг 2 рази на добу перорально протягом 5 днів.

#### Діти віком 6 - 12 місяців

Залежно від патогенності циркулюючого штаму вірусу дітям віком 6 - 12 місяців можливе призначення Таміфлю під час пандемії грипу. Експозиція озельтамівіру після прийому дози 3 мг/кг у більшості дітей віком 6 - 12 місяців є порівнюваною з експозицією, досягнутою у дітей та дорослих при застосуванні зареєстрованої дози.

Рекомендована доза становить 3 мг/кг 2 рази на добу протягом 5 днів.

#### **Профілактика**

Дорослі та підлітки. Рекомендована доза Таміфлю для профілактики грипу після контакту з хворим на грип – по 75 мг 1 раз на добу перорально протягом 10 днів. Прийом препарату слід розпочинати не пізніше ніж у перші 2 дні після контакту. Рекомендована доза для профілактики під час сезонної епідемії грипу – по 75 мг 1 раз на добу; показана безпечність препарату при прийманні його протягом 6 тижнів. Профілактична дія триває стільки, скільки триває приймання препарату.

Діти віком від 1 до 12 років: наявні капсули по 30 та 45 мг (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Рекомендована доза Таміфлю залежно від маси тіла  
у дітей старше 1 року

Маса тіла	Рекомендована доза протягом 5 днів
≤ 15 кг	30 мг 1 раз на добу
> 15 кг до 23 кг	45 мг 1 раз на добу
> 23 кг до 40 кг	60 мг 1 раз на добу
> 40 кг	75 мг 1 раз на добу (1 капсула 35 мг + 1 капсула 40 мг)

Діти ≥ 1 року

Дітям з масою тіла > 40 кг, які можуть проковтнути капсули, з профілактичною метою слід приймати препарат по 1 капсулі 75 мг 1 раз на добу чи по 1 капсулі 30 мг плюс 1 капсула 45 мг 1 раз на добу перорально протягом 10 днів.

Для дозування капсул Таміфлю по 30 та 45 мг необхідно дотримуватись наступних рекомендацій:

1. Слід встановити кількість капсул, які необхідні для приготування суспензії (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Рекомендована доза Таміфлю капсул 30 та 45 мг залежно від маси тіла

Маса тіла*	Кількість капсул, необхідна для отримання рекомендованої дози для лікування протягом 5 днів	Кількість капсул, необхідна для отримання рекомендованої дози для профілактики протягом 10 днів
≤ 15 кг	1 капсула 30 мг 2 рази на добу	1 капсула 30 мг 1 раз на добу
> 15 кг і ≤ 23 кг	1 капсула 45 мг 2 рази на добу	1 капсула 45 мг 1 раз на добу
> 23 кг і ≤ 40 кг	2 капсули 30 мг 2 рази на добу	2 капсули 30 мг 1 раз на добу

\* Дітям з масою тіла > 40 кг, які можуть проковтнути капсули, слід приймати препарат по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів та з профілактичною метою слід приймати препарат по 1 капсулі 75 мг 1 раз на добу.

2. Необхідно перевірити, що доза застосовується відповідно до таблиці. Тримавчи капсулу над склянкою, обережно відкрити її і висипати її вміст у склянку.

3. До суміші необхідно додати невелику кількість (максимально 1 чайну ложку) підсолоджененого продукту харчування\*\*, щоб приховати гіркий смак.

4. Суміш необхідно ретельно перемішати і дати пацієнту. Необхідно проковтнути всю суміш одразу ж після приготування. Якщо у склянці залишилась певна кількість суміші, слід сполоснути склянку за допомогою невеликої кількості води і дати пацієнту випити суміш, яка залишилась.

Для дозування капсул Таміфлю по 75 мг необхідно дотримуватись наступних рекомендацій:

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

*Пацієнтам, яким Таміфлю призначений у дозі 30 - 60 мг:*

1. Тримавши 1 капсулу Таміфлю 75 мг над склянкою, обережно відкрити капсулу і висипати її вміст у склянку.
2. Додати до порошку 5 мл води за допомогою шприца з поділками (так званий градуйований шприц). Суміш необхідно ретельно перемішати протягом близько 2 хв.
3. Набрати у шприц відповідну кількість суміші із склянки залежно від маси тіла пацієнта (див. таблицю 4). Не потрібно набирати у шприц нерозчинений білий порошок, який є наповнювачем. Вміст шприца, натискаючи на поршень, необхідно витиснути в другу склянку. Невикористану суміш потрібно вилити.

Таблиця 4

Рекомендована доза Таміфлю залежно від маси тіла

Маса тіла	Рекомендована доза	Кількість суміші Таміфлю на одну дозу
≤ 15 кг	30 мг	2 мл
> 15 кг і ≤ 23 кг	45 мг	3 мл
> 23 кг і ≤ 40 кг	60 мг	4 мл

4. Рекомендована доза становить 30 мг, 45 мг або 60 мг двічі на добу протягом 5 днів з метою лікування і один раз на добу – з метою профілактики.
5. У другу склянку до суміші необхідно додати невелику кількість (максимально 1 чайну ложку) підсолодженого продукту харчування\*\*, щоб приховати гіркий смак (для дітей).
6. Суміш необхідно ретельно перемішати і дати пацієнту. Необхідно проковтнути всю суміш одразу ж після приготування. Якщо у склянці залишилась певна кількість суміші, необхідно сполоснути склянку за допомогою невеликої кількості води і дати пацієнту випити суміш, яка залишилась.

*Пацієнтам, яким Таміфлю призначений у дозі 75 мг та які не можуть проковтнути капсулу:*

1. Тримавши одну капсулу Таміфлю 75 мг над склянкою, обережно відкрити капсулу і висипати її вміст у склянку.
2. До суміші необхідно додати невелику кількість (максимально 1 чайну ложку) підсолодженого продукту харчування\*\*, щоб приховати гіркий смак.
3. Суміш необхідно ретельно перемішати і дати пацієнту. Необхідно проковтнути всю суміш одразу ж після приготування. Якщо у склянці залишилась певна кількість суміші, слід сполоснути склянку за допомогою невеликої кількості води і дати пацієнту випити суміш, яка залишилась.

\*\*Підсолоджений продукт харчування: шоколадний сироп (із вмістом цукру чи без цукру), світло-коричневий цукор чи столовий цукор, розчинений у воді, солодкий десерт, згущене молоко з цукром, яблучне пюре чи йогурт.

#### Дозування в особливих випадках

##### *Пацієнти з ураженням нирок*

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну понад 30 мл/хв коригувати дозу не потрібно. Хворим із кліренсом креатиніну 10 - 30 мл/хв при лікуванні рекомендовано зменшити дозу до 75 мг один раз на день протягом 5 днів, а при профілактиці рекомендовано зменшити дозу до 75 мг через добу чи до 1 капсули 30 мг один раз на добу. Немає жодних рекомендацій для пацієнтів, які перебувають на звичайному гемодіалізі та подовженому перитонеальному діалізі, у термінальній стадії ниркової хвороби та хворих із кліренсом креатиніну ≤ 10 мл/хв (див. «Особливості застосування» та «Дозування

в особливих групах»). Недостатньо клінічних даних у дітей з нирковою недостатністю для рекомендацій з дозування.

#### *Пацієнти з ураженням печінки*

Немає необхідності коригувати дозу хворим з порушенням функції печінки легкого і середнього ступенів тяжкості. Безпека і фармакокінетика озельтамівіру у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки не вивчалися. Дослідження у дітей з ураженням печінки не проводились.

#### *Пацієнти літнього віку*

Немає потреби коригувати дозу при лікуванні та профілактиці (див. «Фармакокінетика в особливих групах»).

#### *Діти*

Ефективність Таміфлю у дітей віком до 1 року не встановлена (див. «Фармакокінетика в особливих групах»). Обмежені фармакокінетичні дані свідчать, що доза 3 мг/кг двічі на добу у дітей віком 6 - 12 місяців забезпечує експозицію активного метаболіту в плазмі у більшості пацієнтів порівняно з клінічною ефективністю у дітей старшого віку та дорослих. Недостатньо даних для рекомендацій щодо дозування у дітей віком до 6 місяців (див. «Показання»).

#### **Побічні реакції.**

В цілому профіль безпеки Таміфлю базується на даних лікування грипу у 2107 дорослих та 1032 дітей та на даних профілактики грипу у 2914 дорослих та 99 дітей.

При прийомі Таміфлю для лікування грипу найчастішими небажаними явищами були нудота і блювання. Вони мали транзиторний характер і виникали, як правило, після прийому першої дози. У дітей найчастішим небажаним явищем було блювання.

Для опису частоти побічних реакцій використовувались наступні 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 ( $< 1/10000$ ) і з невідомою частотою (частота не може бути встановлена за наявними даними).

#### Лікування та профілактика грипу у дорослих та підлітків:

Найчастіші побічні реакції ( $\geq 1\%$ ), які були зареєстровані в дослідженнях Таміфлю з лікування та профілактики грипу у дорослих та підлітків та в післяреєстраційному періоді:

- *інфекції та інвазії*: поширені – бронхіт, гострий бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів;
- *психічні розлади*: непоширені – галюцинації<sup>a</sup>;
- *неврологічні розлади*: дуже поширені – головний біль; поширені – безсоння; непоширені – судоми<sup>a</sup>;
- *з боку органів слуху та вестибулярного апарату*: поширені – запаморочення;
- *з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*: поширені – кашель, ринорея.
- *з травного тракту*: дуже поширені – нудота<sup>b,c</sup>; поширені – блювання<sup>c</sup>, біль у животі, діарея, диспепсія;
- *з боку шкіри і підшкірної клітковини*: непоширені – дерматит<sup>a</sup>, висипання<sup>a</sup>, екзема<sup>a</sup>, кропив'янка<sup>a</sup>;
- *загальні розлади*: поширені - запаморочення, слабкість, біль, носові кровотечі, кон'юнктивіт.

a) вказані явища були зареєстровані в післяреєстраційному періоді, а також у клінічних дослідженнях (див. «Лікування та профілактика грипу у дітей»);

b) пацієнти, у яких виникла лише нудота; за виключенням пацієнтів, у яких виникла нудота і блювання;

c) різниця між групами плацебо та озельтамівіром була статистично достовірною.

#### Лікування та профілактика грипу у дітей

Найчастіші побічні реакції ( $\geq 1\%$ ), які були зареєстровані в дослідженнях Таміфлю з лікування та профілактики грипу у дітей:

- *інфекції та інвазії*: поширені – пневмонія, синусит, бронхіт, середній отит;
- *порушення з боку системи крові та лімфатичної системи*: поширені – лімфаденопатія;
- *з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*: поширені – астма (включаючи загострення), носова кровотеча;
- *з боку травного тракту*: дуже поширені – блювання, діарея; поширені – нудота, біль у животі;
- *з боку органа зору*: поширені – кон'юнктивіт.
- *з боку органів слуху та вестибулярного апарату*: поширені – порушення слуху, порушення з боку барабанної перетинки;
- *з боку шкіри і підшкірної клітковини*: поширені – дерматит.

В цілому профіль побічних явищ у дітей з бронхіальною астмою якісно був порівнюваним з таким у здорових дітей.

*Окремі серйозні побічні ефекти, зареєстровані у післяреєстраційному періоді:*

- *з боку імунної системи*: частота не відома – реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції;
- *психічні та неврологічні розлади*: частота не відома – психоневротичні порушення, що проявлялися галюцинаціями, делірієм та неадекватною поведінкою, в деяких випадках з фатальними наслідками. Вказані явища можуть спостерігатись як прояв енцефаліту чи енцефалопатії, але можуть виникати без очевидного тяжкого захворювання.

У хворих на грип при застосуванні Таміфлю також були зафіксовані випадки судом і делірію (включаючи зміну рівня свідомості, сплутаність свідомості, неадекватну поведінку, марення, галюцинації, агітації, тривогу, нічні кошмари), які в поодиноких випадках призводили до випадкового пошкодження чи фатальних наслідків. Вказані явища були зафіксовані в основному у дітей та підлітків і часто мали раптовий початок та швидке розрешення. Не відомо, чи пов'язані психоневротичні порушення із застосуванням Таміфлю, оскільки психоневротичні розлади також були зареєстровані у хворих на грип, які не застосовували цей препарат.

*З боку органа зору*: порушення зору.

*З боку серця*: частота не відома – аритмія.

*З боку травного тракту*: частота не відома – шлунково-кишкова кровотеча, геморагічний коліт.

*Гепатобіліарні порушення*: частота не відома – у пацієнтів з грипоподібним захворюванням спостерігалися розлади гепатобіліарної системи, випадки гепатиту та підвищення рівня печінкових ферментів. Вказані випадки включали фатальний фульмінантний гепатит/печінкову недостатність.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини*: частота не відома – тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк.

*Додаткова інформація про окремі групи пацієнтів.*

Клінічно значимої різниці в профілі безпеки у пацієнтів літнього віку порівняно з пацієнтами віком до 65 років не було.

Профіль побічних реакцій у підлітків та дорослих з хронічними захворюваннями серця та/або захворюваннями дихальної системи був якісно порівнюваним з таким у здорових добровольців.

У 12-тижневому дослідженні профілактики у 475 осіб з ослабленим імунітетом, в тому числі у 18 дітей віком 1 - 12 років, профіль безпеки був порівняним з таким, що спостерігався в клінічних дослідженнях застосування Таміфлю для профілактики.

Найважливіша інформація з безпеки застосування Таміфлю в лікуванні грипу у дітей віком до 1 року, отримана в проспективних та ретроспективних дослідженнях спостереження, та дані епідеміологічної бази даних та післяреєстраційного застосування свідчать, що профіль безпеки у дітей віком до 1 року



### ***Передозування.***

На сьогодні випадків передозування не описано, однак передбачуваними симптомами гострого передозування можуть бути нудота з блюванням або без нього, запаморочення. При передозуванні застосування препарату необхідно припинити. Специфічного антидоту не існує. Лікування симптоматичне.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

У лактуючих тварин озельтамівір та активний метаболіт потрапляють у молоко.

Існує обмежена інформація щодо годування груддю жінками, які приймають озельтамівір, та щодо екскреції озельтамівіру у молоко людини. Обмежені дані демонструють, що озельтамівір та його активний метаболіт були виявлені у грудному молоці, однак їх рівні були низькими, що може призвести до отримання субтерапевтичної дози немовлям. Враховуючи вказане, а також патогенність циркулюючого штаму вірусу грипу та стан жінки, яка годує груддю, може бути розглянуте питання про призначення озельтамівіру після оцінки співвідношення користь/ризик.

Контрольовані клінічні дослідження з вивчення застосування озельтамівіру у вагітних не проводились. Існують обмежені дані, отримані в післяреєстраційному періоді та в ході ретроспективного спостереження. Отримані дані та результати досліджень у тварин свідчать про відсутність прямої чи опосередкованої пошкоджуючої дії щодо вагітності, зародка/ембріона та постнатального розвитку. Вагітні жінки можуть отримувати Таміфлю з урахуванням наявної інформації з безпеки, патогенності циркулюючого штаму вірусу грипу та стану вагітної жінки після оцінки співвідношення користь/ризик.

### ***Діти.***

Наявна інформація з безпеки застосування Таміфлю в лікуванні 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 старше 1 року.

### ***Особливості застосування.***

Даних щодо ефективності Таміфлю при будь-яких захворюваннях, спричинених іншими збудниками, крім вірусів грипу А і В, немає.

Немає інформації щодо безпеки та ефективності озельтамівіру у пацієнтів з важкими чи нестабільними захворюваннями з неминучим ризиком госпіталізації.

Безпека та ефективність озельтамівіру для лікування та профілактики грипу у осіб з ослабленим імунітетом не встановлені.

Ефективність озельтамівіру в лікуванні осіб з хронічними захворюваннями серця і/чи захворюваннями дихальної системи не встановлена. У таких пацієнтів різниця в частоті ускладнень між групами лікування та плацебо не спостерігалась.

Застосування Таміфлю не замінює вакцинацію проти грипу. Застосування Таміфлю не повинно впливати на дослідження осіб на предмет щорічної вакцинації грипу. Захист проти грипу триває лише під час прийому Таміфлю. Таміфлю слід застосовувати для лікування та профілактики грипу лише за наявності надійних епідеміологічних даних, які свідчать про циркуляцію вірусу.

### ***Тяжка ниркова недостатність***

Корекція дози Таміфлю при застосуванні для лікування та профілактики рекомендується дорослим з тяжкою нирковою недостатністю. Недостатньо клінічних даних у дітей з нирковою недостатністю для рекомендацій з дозування.

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

Не впливає.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Клінічно значима взаємодія з іншими лікарськими засобами малоімовірна.

При одночасному прийомі озельтамівіру і пробенециду у пацієнтів з нормальною функцією нирок корекція дози не потрібна. Одночасне призначення пробенециду призводить до збільшення AUC активного метаболіту приблизно вдвічі внаслідок гальмування активної канальцевої секреції в нирках.

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

Клінічно важлива взаємодія з іншими лікарськими засобами, яка включає конкуренцію за ниркову канальцеву секрецію, малоімовірна у зв'язку з відомими межами безпеки більшості з цих засобів, характеристик елімінації активних метаболітів (клубочкова фільтрація та аніонна канальцева секреція) і об'єму екскреції за допомогою даних шляхів. Однак слід виявляти обережність при призначенні озельтамівіру особам, які приймають лікарські засоби з аналогічним шляхом екскреції з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, хлорпропамід, метотрексат, фенілбутазон).

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) не виявлені.

***Фармакологічні властивості.***

***Фармакодинаміка.*** Озельтамівіру фосфат є про-препаратом, його активний метаболіт (озельтамівіру карбоксилат) конкурентно й вибірково інгібує нейрамінідазу вірусів грипу типів А та В – фермент, що каталізує процес вивільнення новоутворених вірусних частинок з інфікованих клітин, їх проникнення в клітини епітелію дихальних шляхів та подальшого поширення вірусу в організмі.

Озельтамівіру карбоксилат діє поза клітинами. Затримує ріст вірусу грипу *in vitro* та пригнічує реплікацію вірусу та його патогенність *in vivo*, зменшує виділення вірусів грипу А та В з організму. Його концентрації, необхідні для пригнічення активності ферменту на 50 % (IC<sub>50</sub>), знаходяться в нижній межі наномолярного діапазону.

***Ефективність.***

Доведено, що Таміфлю є ефективним засобом профілактики та лікування грипу у дітей ( $\geq 1$  року), дорослих, осіб літнього віку. Ефективність озельтамівіру щодо інших збудників не доведена. На початку лікування, не пізніше ніж через 40 годин після появи перших симптомів грипу, Таміфлю значно скорочує період клінічних проявів грипозної інфекції, зменшує їхню тяжкість та знижує частоту розвитку ускладнень грипу, що вимагають застосування антибіотиків (bronхіту, пневмонії, синуситу, середнього отиту), скорочує час виділення вірусу з організму і зменшує площу під кривою вірусних титрів у часі.

При прийманні з метою профілактики Таміфлю істотно (на 92 %) і вірогідно знижує захворюваність грипом серед осіб, які контактували, зменшує частоту виділення вірусу та запобігає передачі вірусу від одного члена родини до іншого.

Таміфлю не впливає на утворення протигрипозних антитіл, у тому числі на створення антитіл у відповідь на введення інактивованої грипозної вакцини.

В осіб з ослабленим імунітетом Таміфлю знижує захворюваність лабораторно підтвердженим грипом з 3 % у групі, яка не отримувала профілактику, до 0,4 % у групі, яка отримувала Таміфлю з метою профілактики.

***Резистентність.***

За наявними на сьогодні даними, при застосуванні Таміфлю з метою постконтактної (7 днів) і сезонної



(42 дні) профілактики грипу резистентності вірусу до препарату не відзначається.

В осіб з ослабленим імунітетом не спостерігалось вірусної резистентності до озельтамівіру в дослідженні сезонної профілактики грипу тривалістю 12 тижнів. У дорослих пацієнтів/підлітків була виявлена резистентність до озельтамівіру в 0,32 % випадків (4/1245) за допомогою фенотипування і в 0,4 % випадків (5/1245) – за допомогою фенотипування і генотипування, а в дітей віком від 1 до 12 років – в 4,1 % (19/464) та в 5,4 % (25/464) випадків відповідно. Всі пацієнти тимчасово були носіями вірусу, резистентного до озельтамівіру. Це не впливало на елімінацію вірусу.

Частота виникнення резистентності може бути вищою у осіб молодшого віку і в пацієнтів з імуносупресією. Віруси грипу, резистентні до озельтамівіру, виділені від пацієнтів, які отримували озельтамівір, та лабораторні штами вірусу грипу, резистентні до озельтамівіру, містили мутації нейрамінадаз N1 та N2. Спостерігалася тенденція залежності мутацій резистентності від підтипів вірусу (включаючи мутації резистентності, виявлені у варіантах H5N1).

У пацієнтів, які не отримували лікування озельтамівіром, були виявлені мутації вірусу грипу A/H1N1 зі зниженою чутливістю до озельтамівіру *in vitro*, що природно виникають. Клінічне значення цих мутацій невідоме. Ступінь зниження чутливості до озельтамівіру і поширеність таких вірусів може різнитись залежно від пори року і регіону.

#### *Фармакокінетика.*

##### Всмоктування

Після перорального прийому озельтамівір фосфат легко всмоктується в травному тракті і значною мірою перетворюється на активний метаболіт під дією печінкових естераз. Концентрації активного метаболіту у плазмі визначаються в межах 30 хв, досягають майже максимального рівня через 2 - 3 години після прийому та істотно (більше ніж у 20 разів) перевищують концентрації про-препарату. Не менше 75 % прийнятої внутрішньої дози потрапляє в системний кровотік у вигляді активного метаболіту, менше 5 % – у вигляді вихідного препарату. Плазмові концентрації як про-препарату, так і активного метаболіту пропорційні дозі і не залежать від прийому їжі.

##### Розподіл

У людини середній об'єм розподілу ( $V_{ss}$ ) активного метаболіту – приблизно 23 л, об'єм, який еквівалентний об'єму позаклітинної рідини організму. Оскільки активність нейрамінадази є позаклітинною, озельтамівіру карбоксилат досягає всіх основних місць локалізації грипозної інфекції. Зв'язування активного метаболіту з білками плазми людини низьке (приблизно 3 %).

##### Метаболізм

Озельтамівіру фосфат значною мірою перетворюється на активний метаболіт під дією естераз, що знаходяться переважно в печінці. Ні озельтамівіру фосфат, ні активний метаболіт не є субстратами або інгібіторами ізоферментів системи цитохрому P 450.

##### Виведення

Озельтамівір, що всмоктався, виводиться, головним чином (> 90 %), шляхом перетворення на активний метаболіт, який не піддається подальшій трансформації і виводиться із сечею. У більшості пацієнтів максимальні концентрації активного метаболіту в плазмі знижуються з періодом напіввиведення 6-10 годин. Активна субстанція 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 каналцевої секреції. З калом виводиться менше 20 % прийнятого внутрішньо радіоактивно позначеного препарату.

##### *Фармакокінетика в особливих групах.*

##### Хворі з ураженням нирок

Прийом озельтамівіру 100 мг 2 рази на добу протягом 5 днів пацієнтами із різним ступенем ниркової недостатності продемонстрував, що експозиція озельтамівіру карбоксилату є зворотно пропорційною зниженню функції нирок.

### Лікування грипу

Немає необхідності зменшувати дозу хворим із кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв. Пацієнтам з кліренсом креатиніну 10-30 мл/хв рекомендовано зменшити дозу до 75 мг Таміфлю один раз на добу протягом 5 днів. Застосування Таміфлю у хворих із термінальною стадією ниркових захворювань, які перебувають на гемодіалізі або на подовженому перитонеальному діалізі, та у пацієнтів із кліренсом креатиніну  $\leq 10$  мл/хв не вивчалось, тому препарат не рекомендується для застосування.

### Профілактика грипу

Немає необхідності зменшувати дозу хворим із кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв. Пацієнтам із кліренсом креатиніну 10 - 30 мл/хв рекомендовано зменшити дозу до 75 мг Таміфлю один раз на добу через день чи альтернативно до 30 мг один раз на добу. Застосування Таміфлю у хворих із термінальною стадією ниркових захворювань, які перебувають на гемодіалізі або на подовженому перитонеальному діалізі, та в пацієнтів із кліренсом креатиніну  $\leq 10$  мл/хв не вивчалось, тому препарат не рекомендується для застосування цієї категорії пацієнтів.

### Хворі з ураженням печінки

*In vitro* у пацієнтів з печінковою патологією не відзначено ні значного підвищення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) озельтамівіру фосфату, ні зниження AUC активного метаболіту.

Немає необхідності коригувати дозу хворим з порушенням функції печінки легкого і середнього ступеня тяжкості.

### Хворі літнього віку

У хворих літнього віку (65 - 78 років) експозиція активного метаболіту в рівноважному стані на 25 - 35 % вища, ніж у молодших пацієнтів при призначенні аналогічних доз Таміфлю. Період напіввиведення препарату в осіб літнього віку суттєво не відрізняється від такого у молодших пацієнтів. Коригувати дози особам літнього віку немає потреби при лікуванні і профілактиці грипу, за виключенням пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв).

### Діти $\geq 1$ року

Фармакокінетику Таміфлю вивчали у дітей віком від 1 до 16 років у фармакокінетичному дослідженні з одноразовим прийомом препарату та в клінічному дослідженні в невеликій кількості дітей віком 3 - 12 років. У дітей молодшого віку виведення про-препаратів та активного метаболіту відбувалося швидше, ніж у дорослих, що призводило до більш низької AUC стосовно конкретної дози. Прийом препарату у дозі 2 мг/кг та стандартної дози 30 і 45 мг дітьми відповідної категорії згідно з рекомендаціями (див. «Спосіб застосування та дози») дає таку ж AUC озельтамівіру карбоксилату, яка досягається у дорослих після одноразового прийому капсули

75 мг препарату (що еквівалентно приблизно 1 мг/кг). Фармакокінетика озельтамівіру у дітей старше 12 років така сама, як і у дорослих.

### Діти віком 6 - 12 місяців

Найвні обмежені дані щодо експозиції озельтамівіру у пацієнтів віком 6 - 12 місяців. Експозиція озельтамівіру після прийому дози 3 мг/кг у більшості дітей віком 6 - 12 місяців є порівнюваною з експозицією, досягнутою у дітей та дорослих при застосуванні зареєстрованої дози. Повідомлені побічні явища були порівнянними зі встановленим профілем безпеки у дітей старшого віку.

## **Фармацевтичні характеристики.**

### **Основні фізико-хімічні властивості:**

*капсули 30 мг № 4:* корпус світло-жовтого кольору, ковпачок світло-жовтого кольору із вмістом порошку від білого до жовтуватого кольору; з написом «ROCHE» на корпусі і «30 мг» – на ковпачку;

*капсули 45 мг № 4:* корпус сірого кольору, ковпачок сірого кольору із вмістом порошку від білого до жовтуватого кольору; з написом «ROCHE» на корпусі і «45 мг» – на ковпачку;

*капсули 75 мг № 2:* корпус сірого, ковпачок світло-жовтого кольору із вмістом порошку від білого до

Сторінка 11 з 11. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України  
жовтуватого кольору; з написом «ROCHE» на корпусі і «75 мг» – на ковпачку.

**Термін придатності.** 5 років.

7 років - на випадок пандемії.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

10 капсул по 30 мг, 45 мг, 75 мг у блистері в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

*Капсули 75 мг:*

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Сенексі САС, Франція для Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Рош Фарма АГ, Німеччина для Рош Регістрашн Лімітед, Великобританія.

Пакування: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

*Капсули 30 мг, 45 мг:*

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Пакування: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

**Місцезнаходження.**

Грензахерштрассе, 124, СН-4070 Базель, Швейцарія.

Вурмісвег СН-4303 Кайсераугст, Швейцарія.

52, вул. Марселя і Жака Гуше, 94120 Фонтене-Су-Буа, Франція.

Еміл-Барелл-Штрабе 1, D-79639 Грензах-Віхлен, Німеччина.