

Упаковка:

(озельтамівіру фосфат) Капсули

75 мг

10 капсул

Genentech

NDC 0004-0800-85

Tamiflu®

(озельтамівіру фосфат) Капсули

75 мг

Кожна капсула містить 75 мг озельтамівіру (нейтральна основа) у формі озельтамівіру фосфату

Відпускається лише за рецептом

/штрих-код/

10129109

US 1111

GN

10 капсул

Genentech

Tamiflu®

(озельтамівіру фосфат) Капсули

75 мг

10 капсул

Genentech

Звичайне дозування: Рекомендації щодо дозування та інша важлива інформація про призначення містяться у супровідному вкладиші.

Зберігати при 25°C (77°F); дозволено до

15° — 30°C (59° — 86°F) [див. Температура в контрольованій кімнаті Фармакопеї США].

10129109

Дистриб'ютор:

Genentech USA, Inc.

Член групи Roche

Південний Сан-Франциско, штат Каліфорнія 94080

Зроблено в Швейцарії

ПАРТІЯ 633184

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ до 07.2024 р.

10129109

/Штрих – код/

TAMIFLU® (озельтамівір фосфат) капсули для перорального застосування

TAMIFLU® (озельтамівір фосфат) для пероральної суспензії

ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ

Ці основні відомості не містять усієї інформації, необхідної для безпечного та ефективного використання ТАМІФЛЮ. Див. повну інформацію про призначення ТАМІФЛЮ.

TAMIFLU® (озельтамівір фосфат) капсули для перорального застосування

TAMIFLU® (озельтамівір фосфат) для пероральної суспензії

Перше схвалення в США: 1999 р.

ОСТАННІ ОСНОВНІ ЗМІНИ

Показання та застосування (1.1)	12.2012
Дозування та застосування (2.1, 2.2, 2.4 , 2.8)	12.2012
Дозування та застосування (2.3, 2.7)	01.2013
Попередження та застереження (5.4)	12.2012

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

ТАМІФЛЮ є інгібітором нейрамінідази грипу, призначений для:

° Лікування гострого неускладненого грипу у пацієнтів віком від 2 тижнів, які

мали симптоми протягом не більше 2 днів (1.1)

° Профілактики грипу у пацієнтів віком від 1 року (1.2)

Важливі обмеження щодо використання:

° Відсутні дані про ефективність застосування для пацієнтів, які починають лікування після наявності симптомів 48 років годин (1.3)

* Не замінює щорічну вакцинацію проти грипу. (1.3)

° Відсутні дані про ефективність застосування при захворюванні, викликаному не вірусами грипу типів А та В.

* Враховуйте доступну інформацію про чутливість до препаратів проти грипу та наслідки від лікування при прийнятті рішення про використання. (1.3)

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Лікування грипу (2.2)

* Дорослі та підлітки (від років 13): 75 мг двічі на день протягом 5 днів

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ

* Капсули: 30 мг, 45 мг , 75 мг (3)

* Порошок для пероральної суспензії: 360 мг основи озельтамівіру (доводиться до кінцевої концентрації 6 мг/мл) (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Пацієнти з встановленою серйозною гіперчутливістю до озельтамівіру або будь-якого з компонентів ТАМІФЛЮ (4)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

* Тяжкі шкірні реакції та реакції гіперчутливості, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і мультиформна еритема: припиніть прийом ТАМІФЛЮ та розпочніть відповідне лікування, якщо виникають реакції, схожі на алергію, або при підозрі на алергічні реакції. (6.1)

* Нейропсихічні розлади: у хворих на грип, у тому числі тих, які отримують Таміфлю, особливо у дітей, може біти підвищений ризик сплутаності свідомості або ненормальної поведінки на ранніх стадіях захворювання. За станом пацієнтів слід ретельно спостерігати для виявлення змін у поведінці. (5.2)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найбільш поширені побічні реакції (>1% і частіше, ніж при плацебо):

* Дослідження при лікуванні — Нудота, блювання (6.1)

* Дослідження при профілактиці — Нудота, блювання, діарея, біль у животі (6.1)

Щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зв'яжіться з Genentech за номером 1-888-835-2555

або з FDA за номером 1-800-FDA-1088 або www.fda.gov/medwatch

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Жива ослаблена вакцина проти грипу, інтраназальна (7):

* Не вводити протягом 48 годин після припинення прийому ТАМІФЛЮ.

* Не застосовуйте ТАМІФЛЮ раніше ніж через 2 тижні після введення живої ослабленої вакцини проти грипу, якщо немає медичних показань.

ЗАСТОСУВАННЯ В СПЕЦІАЛЬНИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ

* Застосування у період вагітності: Немає даних щодо

<p>* Діти віком від 1 до 12 років: залежно від ваги двічі на день протягом 5 днів</p> <p>* Діти віком від 2 тижнів до 1 року: 3 мг/кг ваги двічі на день протягом 5 днів.</p> <p>* Дорослі пацієнти з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10-30 мл/хв): зменшити дозу до 75 мг один раз на день протягом 5 днів (2.4)</p> <p>Профілактика грипу (2.3)</p> <p>* Дорослі та підлітки (від 13 років): 75 мг один раз на день протягом принаймні 10 днів</p> <p>- Спалах захворювання у громаді: 75 мг один раз на день протягом до 6 тижнів</p> <p>° Діти віком від 1 до 12 років: залежно від ваги один раз на день протягом 10 днів</p> <p>- Спалах захворювання у громаді: залежно від ваги один раз на день протягом до 6 тижнів</p> <p>° Дорослі пацієнти з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 10-30 мл/хв): зменшити до 75 мг один раз на день або 30 мг один раз на день (2.4)</p>	<p>вагітних жінок. Використовуйте лише за крайньої необхідності. (8.1)</p> <p>* Застосування у період годування груддю: слід бути обережними при застосуванні жінкам, які годують груддю (8.3).</p> <p>ІНФОРМАЦІЮ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦІЙ ПАЦІЄНТА та маркування для пацієнтів, схвалене FDA, див. 17 для</p> <p style="text-align: right;">Переглянуто: 01.2013</p>
---	---

<p>ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ: ЗМІСТ*</p> <p>1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ</p> <p>1.1 Лікування грипу</p> <p>1.2 Профілактика грипу</p> <p>1.3 Обмеження застосування</p> <p>2 ДОЗУВАННЯ І СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ</p> <p>2.1 Дозування для лікування та профілактики грипу</p> <p>2.2 Лікування грипу</p> <p>2.3 Профілактика грипу</p> <p>2.4 Ниркова недостатність</p> <p>2.5 Печінкова недостатність</p> <p>2.6 Пацієнти літнього віку</p> <p>2.7 Приготування ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії</p> <p>2.8 Екстрене приготування пероральної суспензії з капсул 75 мг ТАМІФЛЮ (кінцева концентрація 6 мг/мл)</p>	<p>7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ</p> <p>8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОСОБЛИВИХ ГРУПАХ</p> <p>8.1 Застосування у період вагітності</p> <p>8.3 Застосування у період годування груддю</p> <p>8.4 Застосування для дітей</p> <p>8.5 Застосування для літніх людей</p> <p>8.6 Пацієнти з нирковою недостатністю</p> <p>8.7 Печінкова недостатність</p> <p>10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ</p> <p>11 ОПИС</p> <p>12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ</p> <p>12.1 Механізм дії</p> <p>12.3 Фармакокінетика</p> <p>12.4 Мікробіологія</p>
--	---

<p>3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ І КОНЦЕНТРАЦІЯ</p> <p>4 ПРОТИПОКАЗАННЯ</p> <p>5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ</p> <p>5.1 Серйозні шкірні реакції/реакції гіперчутливості</p> <p>5.2 Нейропсихіатричні події</p> <p>5.3 Бактеріальні інфекції</p> <p>5.4 Обмеження досліджуваних популяцій</p> <p>6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ</p> <p>досвід</p> <p>6.1 Досвід клінічних випробувань</p> <p>6.2 Постмаркетинговий досвід</p>	<p>13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ</p> <p>13.1 Канцерогенез, мутагенез, погіршення фертильності</p> <p>13.2 Токсикологія та/або фармакологія тварин</p> <p>14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</p> <p>14.1 Лікування грипу</p> <p>14.2 Профілактика грипу</p> <p>16 УМОВИ ТРАНСПОРТУВАННЯ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ</p> <p>17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТА</p> <p>17.1 Інформація для пацієнтів</p> <p>*Розділи або підрозділи, не включені до повної інформації про призначення, не перераховані.</p>
--	--

<p>ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ</p> <p>1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ</p> <p>1.1 Лікування грипу:</p> <p>Таміфлю показаний для лікування гострого неускладненого захворювання, спричиненого інфекцією грипу, у пацієнтів віком від 2 тижнів, у яких симптоми спостерігалися не більше 2 днів.</p> <p>1.2 Профілактика грипу</p> <p>ТАМІФЛЮ показаний для профілактики грипу у пацієнтів віком від 1 року.</p> <p>1.3 Обмеження застосовування</p> <p>Перед початком лікування або профілактики за допомогою ТАМІФЛЮ слід враховувати наступні моменти :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Ефективність ТАМІФЛЮ у пацієнтів, які починають лікування після 48 годин появи симптомів, не встановлена. * ТАМІФЛЮ не замінює ранню щорічну вакцинацію проти грипу, яка рекомендується Консультативним комітетом з практики імунізації Центрів контролю та профілактики захворювань. * Немає доказів ефективності ТАМІФЛЮ при будь-яких захворюваннях, спричинених іншими хбудниками, окрім вірусів грипу типів А та В. * Віруси грипу змінюються з часом. Поява резистентних мутацій може знизити ефективність препарату. Інші фактори (наприклад, зміни вірулентності вірусу) також можуть зменшити клінічну ефективність противірусних препаратів. 	<p>Якщо капсули ТАМІФЛЮ необхідної концентрації недоступні для змішування з підсолодженими рідинами та недоступна пероральна суспензія, тоді фармацевт може в екстреному порядку приготувати пероральну суспензію з капсул ТАМІФЛЮ 75 мг [див. «Спосіб застосування та дозування» (2.8)].</p> <p>2.2 Лікування грипу</p> <p><u>Дорослі та підлітки (з 13 років)</u></p> <p>Рекомендована пероральна доза ТАМІФЛЮ для лікування грипу у дорослих і підлітків з 13 років становить 75 мг двічі на добу протягом 5 днів. Пацієнти, які не можуть проковтнути капсулу можуть застосовувати ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії (при використанні 12,5 мл ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії [6 мг/мл] доза складає 75 мг) [див. Спосіб застосування та дози (2.1)]</p> <p><u>Діти (віком від 2 тижнів до 12 років)</u></p> <p>Рекомендована пероральна доза ТАМІФЛЮ для лікування грипу у дітей віком від 1 до 12 років наведена в таблиці 1.</p> <p>Рекомендована пероральна доза ТАМІФЛЮ для лікування грипу у дітей віком від 2 тижнів до 1 року становить 3 мг/кг ваги двічі на добу протягом 5 днів (показано в таблиці 1)</p> <p>2.3 Профілактика грипу</p> <p><u>Дорослі та підлітки (з 13 років)</u></p> <p>Рекомендована пероральна доза ТАМІФЛЮ для профілактики грипу у дорослих і підлітків з 13 років після</p>
---	---

Вирішуючи, чи застосовувати ТАМІФЛЮ, лікарі, які призначають препарати, повинні враховувати наявну інформацію щодо чутливості до препаратів проти грипу та наслідків від лікування.

2. ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

2.1. Дозування для лікування та профілактики грипу;

Лікування за доомогою ТАМІФЛЮ слід починати протягом 2 днів після появи симптомів грипу або після тісного контакту з інфікованою особою.

ТАМІФЛЮ можна приймати з їжею або без їжі [див. *Клінічна фармакологія (12.3)*]. Однак при прийомі з їжею переносимість у деяких пацієнтів може підвищуватися.

Пацієнтам, які не можуть проковтнути капсули, ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії є кращою лікарською формою. Якщо пероральна суспензія недоступна, капсули ТАМІФЛЮ можна відкривати та змішувати з підсолодженими рідинами, такими як шоколадний сироп, звичайний або без цукру, кукурудзяний сироп, карамель або світло-коричневий цукор (розчинений у воді).

тісного контакту з інфікованою особою становить 75 мг один раз на день протягом щонайменше 10 днів. Рекомендована доза для профілактики під час спалаху грипу становить 75 мг 1 раз на добу. Були продемонстровані безпека та ефективність протягом 6 тижнів у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Тривалість захисту триває до тих пір, поки триває застосування. Безпека була продемонстрована протягом 12 тижнів у пацієнтів з ослабленим імунітетом. ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії також може застосовуватися пацієнтами, які не можуть проковтнути капсулу (12,5 мл ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії [6 мг/мл] забезпечує дозу 75 мг).

Діти (віком від 1 до 12 років).

Рекомендована пероральна доза ТАМІФЛЮ для профілактики грипу у дітей віком від 1 до 12 років залежно від ваги наведена в таблиці 1. Профілактика у дітей після тісного контакту з інфікованою особою рекомендується протягом 10 днів. Для профілактики у дітей під час спалаху захворювання на грип застосування може бути продовжене до 6 тижнів.

Безпека та ефективність ТАМІФЛЮ для профілактики грипу не встановлені у немовлят віком до 1 року.

ТАМІФЛУ® (озельтамівіру фосфат) для пероральної суспензії
Таблиця 1 Лікування (двічі на добу протягом 5 днів) і профілактика (один раз на добу протягом 10 днів) Дозування перорального ТАМІФЛУ для лікування грипу у дітей

Вага кг	Лікування Дозування на 5 днів	Проф-ка Дозування на 10 днів	Об'єм пероральної суспензії 6 мг/мл для кожної дози	К-ть пляшок пероральної суспензії для	К-ть капсул і дозування
Пацієнти віком від 2 тижнів до менше 1 року					
будь-якої ваги	3 мг/кг двічі на добу	не застосовується*	0,5 мл/кг†	1 пляшка	не застосовується
Пацієнти віком від 1 до 12 років залежно від ваги					
15 кг або менше	30 мг двічі на добу	30 мг двічі на добу	5 мл	1 пляшка	10 капсул 30мг
15,1 кг до 23 кг	45 мг двічі на добу	45 мг двічі на добу	7,5 мл	2 пляшки	10 капсул 45 мг
23,1 кг до 40	60 мг двічі на добу	60 мг двічі на добу	10 мл	2 пляшки	20 капсул 30мг
20,1 кг або більше	75 мг двічі на добу	75 мг двічі на добу	12,5 мл	3 пляшки	20 капсул 75 мг

* ТАМІФЛУ не схвалено для профілактики у пацієнтів віком до 1 року

** Для пероральної суспензії слід використовувати пристрій для перорального дозування, який вимірює відповідні об'єм у мл. Для пацієнтів віком до 1 року забезпечте відповідний дозуючий пристрій, який може точно вимірювати та вводити невеликі об'єми. § Для пацієнтів, які не можуть проковтнути капсули, кращим є пероральний препарат.

2.4 Ниркова недостатність

Є дані щодо концентрації озельтамівіру карбоксилату в плазмі при використанні різних схем дозування у пацієнтів з нирковою недостатністю [див. *Клінічна фармакологія (12.3)*].

Лікування грипу

Для дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну від 10 до 30 мл/хв, які отримують Таміфлю для лікування грипу, рекомендується коригувати дозу. Таким пацієнтам рекомендується знизити дозу до 75 мг ТАМІФЛУ 1 раз на добу протягом 5 днів. Немає рекомендованих схем дозування для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які проходять плановий гемодіаліз або безперервний перитонеальний діаліз:

Профілактика грипу

Для профілактики грипу у дорослих пацієнтів з кліренсом креатиніну від 10 до 30 мл/хв, які отримують Таміфлю, рекомендується коригувати дозу. Таким пацієнтам рекомендується зменшити дозу до 75 мг ТАМІФЛУ через день або 30 мг ТАМІФЛУ щодня. Немає рекомендованих схем дозування для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які проходять плановий гемодіаліз або безперервний перитонеальний діаліз.

2.5 Печінкова недостатність

Для пацієнтів із легким або помірним ступенем печінкової недостатності (бал за Чайлд-П'ю <9) корекція дози не рекомендована [див. *Клінічна фармакологія (12.3)*].

2.6 Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку коригування дози не потрібне [див. *Застосування в особливих групах (8.5) і Клінічна фармакологія (12.3)*].

2.7 Приготування ТАМІФЛУ для пероральної суспензії

Рекомендується, щоб ТАМІФЛУ для пероральної суспензії приготував фармацевт перед видачею пацієнту:

- Кілька разів постукайте по закритій пляшці, щоб розпушити порошок.
- Відміряйте 55 мл води в градуйовану мірну ємність.
- Додайте в пляшку весь об'єм води для розведення.
- Щільно закрийте пляшку кришкою з захистом від дітей і добре

ТАМІФЛУ® (озельтамівіру фосфат) для пероральної суспензії
Таблиця 3 Кількість капсул ТАМІФЛУ 75 мг і кількість розчинника (Вишневий сироп, Ора-Світ® без цукру або простий сироп), необхідний для приготування загального об'єму складної пероральної суспензії (6 мг/мл)

Загальний об'єм готової пероральної суспензії, який потрібно приготувати	37,5 мл	75 мл	100 мл	125 мл	150 мл
Кількість капсул ТАМІФЛУ 75 мг	3 капсули (225 мг Озельтамівір)	6 капсул Озельтамівір	8 капсул Озельтамівір	10 капсул Озельтамівір	12 капсул Озельтамівір
К-ть води	2,5 мл	5 мл	7 мл	8 мл	10 мл
Об'єм розчинника Вишневий сироп (Humco®) або Ора-Світ® без цукру (Paddock Laboratories) або простий сироп	34,5 мл	69 мл	91 мл	115 мл	137 мл

*Включає надлишок, щоб гарантувати можливість доставки усіх доз.

По-третє, виконайте наведену нижче процедуру для приготування пероральної суспензії (6 мг/мл) з капсул ТАМІФЛУ 75 мг.

- Налийте вказану кількість води в поліетиленерефталатову (ПЕТ) або скляну пляшку (див. табл.3)
- Обережно зніміть кришку капсули та висипте вміст необхідної кількості капсул ТАМІФЛУ 75 мг у ПЕТ або скляну пляшку.
- Обережно перемішайте суспензію, щоб забезпечити належне змочування порошку ТАМІФЛУ протягом щонайменше 2 хвилин.
- Повільно додайте вказану кількість розчинника в пляшку.
- Закрийте пляшку кришкою із захистом від дітей і добре струсіть протягом 30 секунд, щоб повністю розчинити активний препарат і забезпечити однорідний розподіл розчиненого препарату в отриманій суспензії. (Примітка: активний препарат, озельтамівіру фосфат, легко розчиняється у зазначених наповнювачах. Суспензія утворюється інертними інгредієнтами капсул ТАМІФЛУ, які нерозчинні в цих наповнювачах.)
- Наклейте на пляшку додаткову етикетку «Добре струшувати перед кожним застосуванням».
- Проінструкуйте батьків або опікуна про те, що будь-яку невикористану суспензію, яка залишилася у пляшці після завершення курсу лікування, слід утилізувати, прикріпивши додаткову етикетку до пляшки або додавши відповідне повідомлення до інструкцій аптечної етикетки.
- Вкажіть відповідний термін придатності на етикетці відповідно до наведених нижче умов зберігання.

Зберігання приготованої в екстреному порядку суспензії

° Зберігання у холодильнику: Стабільна протягом 5 тижнів (35 днів) при зберіганні в холодильнику при температурі від 2° до 8°С (° до 46°F).

Зберігання при кімнатній температурі: Стабільна протягом п'яти днів (5 днів) при зберіганні при кімнатній температурі.

Примітка: Умови зберігання базуються на дослідженнях стабільності приготування пероральних суспензій з використанням вищезазначених наповнювачів, які поміщають у скляні та поліетиленерефталатні (ПЕТ) пляшки. Дослідження стабільності не проводилися з іншими наповнювачами або типами пляшок. Наклейте на пляшку аптечну етикетку, яка містить ім'я пацієнта, інструкції щодо дозування, назву препарату та будь-яку іншу

струсіть закрити пляшку протягом 15 секунд.

На пляшку нанесіть інструкцію «Добре струшувати перед кожним застосуванням».

Приготовану суспензію для перорального застосування ТАМІФЛЮ (6 мг/мл) слід використати протягом 17 днів після приготування, якщо вона зберігається в холодильнику, або протягом 10 днів, якщо вона зберігається при контрольованій кімнатній температурі; на аптечній етикетці фармацевт повинен написати дату закінчення придатності готової суспензії. Пацієнту слід видати вкладиш. Фармацевти повинні переконатися, що пацієнти мають пероральний дозатор, який вимірює відповідний об'єм у мілілітрах. Фармацевти повинні проконсультувати пацієнтів щодо використання перорального дозатора та правильного відмірювання пероральної суспензії відповідно до призначення (див. таблицю 1).

2.8 Екстрене приготування пероральної суспензії з капсул ТАМІФЛЮ 75 мг (кінцева концентрація 6 мг/мл)

Наступні вказівки призначені для використання лише в надзвичайних ситуаціях. Ці вказівки не призначені для використання, якщо комерційно виготовлений Таміфлю для пероральної суспензії, схвалений FDA, доступний у оптових постачальників або у виробника. Приготування пероральної суспензії відповідно до цієї процедури забезпечить одного пацієнта достатньою кількістю ліків для 5-денного курсу лікування або 10-денного курсу профілактики.

Для дітей і дорослих, які не можуть проковтнути капсулу, або коли потрібно менша доза, перевага надається комерційно виготовленому препарату ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії (6 мг/мл). Якщо ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії недоступний, фармацевт може приготувати суспензію (6 мг/мл) з ТАМІФЛЮ у капсулах по 75 мг, використовуючи один з таких розчинників: Вишневий сироп (Humco®), Ора-Світ® без цукру (Paddock Laboratories), або звичайний сироп. Інші розчинники не досліджувалися. Таку приготовану суспензію не слід використовувати для зручності або за наявності на ринку ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії, схваленого FDA. Спочатку визначте дозу ТАМІФЛЮ для пацієнтів [див. *Списіб застосування та дози*], (2) потім на основі таблиці 2 визначте загальний об'єм пероральної суспензії, який необхідно приготувати.

Таблиця 2 Об'єм пероральної суспензії (6 мг/мл), який необхідно приготувати, виходячи з дози ТАМІФЛЮ для пацієнта

Доза ТАМІФЛЮ*	Загальний об'єм, який потрібно підготувати для пацієнта (мл)
15 мг або менше	37,5 мл
30 мг	75 мл
45 мг	100 мл
60 мг	125 мл
75 мг	150 мл

* Якщо необхідна доза ТАМІФЛЮ знаходиться між перерахованими дозами, загальний об'єм пероральної суспензії має відповідати наступній більшій дозі в списку.

По-друге, визначте кількість капсул і кількість води та наповнювача (вишневого сиропу, Ора-Світ® без цукру або простого сиропу), необхідних для приготування загального об'єму (визначеного з таблиці 2: 37,5 мл, 75 мл, 100 мл, 125 мл або 150 мл) приготованої пероральної суспензії (6 мг/мл) (див. таблицю 3).

необхідну інформацію для дотримання всіх фармацевтичних правил штату і федеральних фармацевтичних правил.

Дозування готової суспензії (6 мг/мл)

Див. Дозування та застосування у розділах 2.2, 2.3, 2.4 і таблиці 1, щоб отримати відповідні інструкції щодо дозування на аптечній етикетці.

3. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ

Капсули: 30 мг, 45 мг, 75 мг

* Капсули по 30 мг (30 мг фосфатної солі у формі вільної основи): світло-жовті тверді желатинові капсули. Синім чорнилом на світло-жовтій оболонці надруковано «ROCHE», синім чорнилом на світло-жовтій кришці надруковано «30 mg».

* Капсули по 45 мг (45 мг фосфатної солі у формі вільної основи): сірі тверді желатинові капсули. Синім чорнилом на сірій оболонці надруковано «ROCHE», синім чорнилом на сірій кришці надруковано «45 mg».

* Капсули по 75 мг (75 мг фосфатної солі у формі вільної основи): сірі/світло-жовті тверді желатинові капсули. Синім чорнилом на сірій оболонці надруковано «ROCHE», синім чорнилом на світло-жовтій кришці надруковано «75 mg».

Для пероральної суспензії: 6 мг/мл (кінцева концентрація після приготування)

* Суміш білого порошку для приготування білої суспензії зі смаком тутті-фрутті.

Після приготування кожна пляшка забезпечує корисний об'єм 60 мл пероральної суспензії, що еквівалентно 360 мг основи озельтамівіру (6 мг/мл).

4. ПРОТИПОКАЗАННЯ

ТАМІФЛЮ протипоказаний пацієнтам із встановленою серйозною гіперчутливістю до озельтамівіру або будь-якого компонента препарату. Серйозні алергічні реакції включали анафілаксію та серйозні шкірні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та мультиформну еритему [див. *Попередження та застереження (5.1)*].

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Серйозні шкірні реакції/реакції гіперчутливості

Під час застосування Таміфлю у період після реєстрації повідомлялося про випадки анафілаксії та серйозних шкірних реакцій, включаючи токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та мультиформну еритему. При виникненні або підозрі на алергічну реакцію слід припинити застосування ТАМІФЛЮ та розпочати відповідне лікування.

5.2 Нейропсихічні розлади

Грип може бути пов'язаний із різними неврологічними та поведінковими симптомами, які в деяких випадках можуть включати такі явища, як галюцинації, марення та ненормальна поведінка, що призвело до летальних наслідків. Ці розлади можуть виникати на тлі енцефаліту або енцефалопатії, але можуть відбуватися без явного тяжкого захворювання. У період після реєстрації фіксувалися випадки (переважно в Японії) марення та ненормальної поведінки, що призводили до травм, а в деяких випадках до летальних наслідків у пацієнтів з грипом, які отримували Таміфлю. Оскільки про ці випадки добровільно повідомлялося під час клінічної практики, оцінити частоту неможливо, але вони здаються рідкісними на основі даних про використання Таміфлю. Про ці явища повідомлялося в основному серед пацієнтів дитячого віку, вони часто мали раптовий початок і швидко минали.

Вплив ТАМІФЛЮ на виникнення цих подій не встановлено. Уважно спостерігайте за пацієнтами з грипом на наявність ознак ненормальної поведінки. У разі виникнення нейропсихічних симптомів оцініть ризики та переваги продовження лікування для кожного пацієнта.

5.3 Бактеріальні інфекції

Серйозні бактеріальні інфекції можуть починатися з симптомів, схожих на грип, або можуть супроводжуватися або виникати як ускладнення під час перебігу грипу. Таміфлю не запобігає таким ускладненням.

5.4. Обмеження досліджуваних популяцій.

Ефективність ТАМІФЛЮ для лікування грипу у пацієнтів із хронічними захворюваннями серця та/або респіраторними захворюваннями не встановлена. У цій популяції не спостерігалось різниці в частоті виникнення ускладнень між групами лікування та плацебо. Відсутня інформація щодо лікування грипу у пацієнтів, стан здоров'я яких би був достатньо важким або нестабільним, щоб розглядати його як неминуче ризик госпіталізації.

Ефективність ТАМІФЛЮ для лікування або профілактики грипу не встановлена у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Безпека та ефективність ТАМІФЛЮ для лікування грипу у дітей віком менше 2 тижнів не встановлені. Безпека та ефективність ТАМІФЛЮ для профілактики грипу у дітей віком до 1 року не встановлені.

TAMIFLU® (озельтамівіру фосфат) для пероральної суспензії

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Наступні серйозні побічні реакції обговорюються нижче та в інших розділах на етикетці:

- * Серйозні реакції шкіри та реакції гіперчутливості [див. *Попередження та застереження (5.1)*]
- * Нейропсихічні розлади [див. *Попередження та застереження (5.2)*]

Найчастішими побічними реакціями є нудота та блювання.

6.1 Досвід клінічних випробувань

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже різноманітних умовах, частоту побічних реакцій, що спостерігаються під час клінічних випробувань лікарського засобу, неможливо прямо порівняти з частотою клінічних випробувань іншого препарату, і таке порівняння може не відображати частоту, що спостерігається на практиці.

Дослідження лікування у дорослих та підлітків (віком від 13 років)

Загалом 1171 суб'єкт, які брали участь у контрольованих клінічних дослідженнях лікування грипу у дорослих, отримували лікування ТАМІФЛЮ. Найчастішими побічними реакціями в цих дослідженнях були нудота та блювання. Ці явища, як правило, мали від легкого до середнього ступеня тяжкості і зазвичай виникали в перші 2 дні прийому. Менше 1% пацієнтів передчасно припинили участь у клінічних дослідженнях через нудоту та блювання.

Побічні реакції, які виникали з частотою 1% або більше у 1440 пацієнтів, які приймали плацебо або ТАМІФЛЮ у дозі 75 мг двічі на добу у дослідженнях лікування дорослих, наведені в таблиці 4. Цей підсумок включає 945 здорових молодих дорослих і 495 суб'єктів із групи ризику (пацієнти похилого віку) і пацієнтів з хронічними захворюваннями серця або дихальної системи). Такі явища, про які повідомлялося, частіше спостерігалися у пацієнтів, які приймали Таміфлю, порівняно з плацебо, та включали нудоту, блювання, бронхіт, безсоння та запаморочення.

Дослідження профілактики за участю дорослих і підлітків (з 13 років)

Загалом 4187 суб'єктів (підлітків, здорових дорослих і людей похилого віку) брали участь у дослідженнях профілактики, з яких 1790 отримували рекомендовану дозу 75 мг один раз на добу протягом 6 тижнів. Побічні ефекти були якісно дуже подібними до тих, що спостерігалися в дослідженнях лікування, незважаючи на більшу тривалість дозування (див. таблицю 4). Такі явища, про які повідомлялося, частіше спостерігалися у пацієнтів, які приймали Таміфлю, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо в дослідженнях профілактики, і частіше, ніж у дослідженнях лікування, вони включали біль, ринорею, диспепсія та інфекції верхніх дихальних шляхів. Однак різниця в частоті цих подій між ТАМІФЛЮ та плацебо була меншою, ніж у 1%. Не було клінічно значущих відмінностей у профілі безпеки 942 людей похилого віку пацієнтів, які отримували ТАМІФЛЮ або плацебо, порівняно з молодшою популяцією.

Таблиця 4. Найчастіші побічні явища в дослідженнях у природних випадках грипу у суб'єктів віком від 13 років

Побічна реакція	Лікування		Профілактика	
	Плацебо N=716	ТАМІФЛЮ 75 мг двічі на день N=724	Плацебо /без профілактики N=1688	ТАМІФЛЮ 75 мг 1 раз на день N=1790
Нудота (без блювання)	40 (6%)	72 (10%)	56 (3%)	129 (7%)
Блювання	21 (3%)	68 (9%)	16 (1%)	39 (2%)
Діарея	70 (10%)	48 (7%)	40 (2%)	50 (3%)
Бронхіт	15 (2%)	17 (2%)	22(1%)	15(1%)

Інформація для пацієнта
ТАМІФЛЮ (ТАМ-in-flew)
(озельтамівіру фосфат)

Капсули для преорального застосування

ТАМІФЛЮ (ТАМ-in-flew)
(озельтамівіру фосфат)

Для пероральної суспензії

Що таке ТАМІФЛЮ?

Таміфлю – це ліки, що відпускаються за рецептом і використовуються для:

- лікування грипу (грипу) у людей віком від 2 тижнів, які мали симптоми грипу протягом більше двох днів.
 - ефективним для людей, які починають лікування через 2 дні після появи симптомів грипу
 - ефективним для лікування людей, хворих на грип з тривалими (хронічними) проблемами з серцем або диханням.
 - ефективний для лікування або профілактики грипу в людей з ослабленою імунною системою (імунодефіцит).
 - безпечний та ефективний для лікування грипу у дітей віком до 2 тижнів.
 - безпечний та ефективний у профілактиці грипу у дітей віком до 1 року.
- ТАМІФЛЮ не лікує та не запобігає захворюванням, спричиненим іншими інфекціями, окрім вірусу грипу. Виявлено, що ТАМІФЛЮ не запобігає бактеріальним інфекціям які можуть виникнути під час грипу. ТАМІФЛЮ не замінює вакцинацію проти грипу. Проконсультуйтеся зі своїм медичним працівником, коли вам слід щорічно робити щеплення від грипу.
- Кому не слід приймати ТАМІФЛЮ?
Не приймайте ТАМІФЛЮ, якщо у вас алергія на озельтамівіру фосфат або будь-який зі компонентів ТАМІФЛЮ.
- Повний список компонентів ТАМІФЛЮ Дивіться у кінці цієї брошури
- Що слід повідомити медичному працівнику перед тим, як приймати ТАМІФЛЮ?
Перш ніж приймати ТАМІФЛЮ, повідомте свого медичного консультанта, якщо ви:
- маєте проблеми з ковтанням капсул ТАМІФЛЮ.
 - маєте проблеми з нирками
 - маєте непереносимість фруктози (фруктового цукру). ТАМІФЛЮ містить сорбітол і може викликати розладу шлунку та діарею у людей які мають непереносимість фруктози.
 - маєте будь-які інші захворювання
 - вагітні або плануєте завагітніти. Невідомо, чи може ТАМІФЛЮ зашкодити вашій ненародженій дитині.

Біль у животі	16 (2%)	16 (2%)	25 (1%)	37 (2%)
Запаморочення	25 (3%)	15 (2%)	21 (1%)	24 (1%)
Головний біль	14 (2%)	13 (2%)	306 (18%)	326(18%)
Кашель	12 (2%)	9 (1%)	119 (7%)	94 (5%)
Безсоння	6 (1%)	8 (1%)	15 (1%)	22 (1%)
Запаморочення	4 (1%)	7 (1%)	4 (<1%)	4 (<1%)
Втома	7 (1%)	7 (1%)	163 (10%)	139 (8%)

^a Включені побічні реакції – це всі явища, зареєстровані в дослідженнях лікування з частотою $\geq 1\%$ у групі, учасники якої приймали ТАМІФЛЮ 75 мг двічі на день.

^b Більшість суб'єктів отримували плацебо; 254 суб'єкти з випадкового відкритого дослідження профілактики після контактування з хворим у сім'ї не отримували плацебо чи профілактичну терапію.

Додаткові побічні реакції, що спостерігалися менш ніж у 1% пацієнтів, які отримували лікування Таміфлю, включали нестабільну стенокардію, анемію, псевдомембранозний коліт, перелом плечової кістки, пневмонію, гіпертермію та перитонзиллярний абсцес.

Дослідження лікування у дітей (віком від 1 до 12 років)

Загалом 1032 дітей віком від 1 до 12 років (включаючи 698 здорових дітей віком від 1 до 12 років і 334 дітей віком від 6 до 12 років з астмою брали участь у контрольованих клінічних дослідженнях ТАМІФЛЮ для лікування грипу. Загалом 515 дітей отримували лікування ТАМІФЛЮ у формі пероральної суспензії.

Побічні реакції, які спостерігалися у 1% або більше дітей, які отримували лікування ТАМІФЛЮ, наведені в таблиці 5. Найчастішою побічною реакцією було блювання. Інші явища, про які частіше повідомляли діти, які отримували Таміфлю, включали біль у животі, кровотечу з носа, захворювання вуха та кон'юнктивіт. Ці явища зазвичай виникали одноразово та зникали, незважаючи на продовження дозування, що призвело до припинення прийому препарату у 8 із 515 (2%) випадків. Профіль побічних ефектів у підлітків подібний до описаного для дорослих суб'єктів та дітей віком від 1 до 12 років.

Дослідження профілактики у дітей (віком від 1 до 12 років)

Діти віком від 7 до 12 років брали участь у дослідженні профілактики після контактів з хворими у сім'ї як індексні випадки (n=134), так і контактні (n=222).

Найчастішими були шлунково-кишкові розлади, зокрема блювота. В окремому 6-тижневому неконтрольованому педіатричному дослідженні сезонної профілактики (n=49) зазначені побічні реакції відповідали тим, що спостерігалися раніше (див. таблицю 5).

Таблиця 5. Найчастіші побічні реакції, що виникають у дітей віком від 1 до 12 років у дослідженнях лікування природного грипу

Побічна дія	Лік-ні випроб-ння		Випробування домашньої профілактики	
	Плацебо N=517	Таміфлю 2 мг/кг двічі на день N=515	Без профілак. N=87	Профіл з ТАМІФЛЮ 1 раз на день N=99
Блювання	48 (9%)	77 (15%)	2 (2%)	10 (10%)
Діарея	55(11%)	49 (10%)	-	1 (1%)
Середній Отит	58(11%)	45 (9%)	2 (2%)	2 (2%)
Біль у животі	20 (4%)	24 (5%)	-	3 (3%)
Астма(в тому числі загостр)	19 (4%)	18 (3%)	1 (1%)	1 (1%)
Нудота	22 (4%)	17 (8%)	1(1%)	4 (4%)
Носова кровотеча	13 (3%)	16 (3%)	-	1 (1%)
Пневмонія				
Розлад вуха	17 (3%)	10 (2%)	2 (2%)	-
Синусит	6 (1%)	9 (2%)	-	-
Бронхіт	13 (3%)	9 (2%)	-	-
Кон'юнктивіт	11 (2%)	8 (2%)	2 (2%)	-
Дерматит	2 (<1%)	5(1%)	-	-
Лімфаденопатія	10 (2%)	5 (1%)	-	-
Порушення барабанної	8 (2%)	5 (1%)	-	-
	6 (1%)	5 (1%)	-	-

перетинки				
-----------	--	--	--	--

^aПобічні реакції, включені в таблицю 5, є всіма явищами, зареєстрованими в дослідженнях лікування з частотою >1% у групі Таміфлю 75 мг двічі на добу

^bЗведені дані випробувань лікування Таміфлю природного грипу

^cРандомізоване відкрите дослідження побутової передачі, у якому особи, які контактували з хворими у сім'ї, отримували або отримували профілактичне лікування, або лікування без профілактики, якщо вони захворіли. У цю таблицю включені лише контакти, які отримували профілактику або не отримували жодної профілактики

^dОдинична доза = дозування на основі віку 30 мг, 45 мг або 60 мг

Інформація для пацієнта
ТАМІФЛЮ (ТАМ-in-flu)
(озельтамівір фосфат)
Капсули для перорального застосування

ТАМІФЛЮ (ТАМ-in-flu)
(озельтамівір фосфат)

Для пероральної суспензії

Що таке ТАМІФЛЮ?

Таміфлю – це ліки, що відпускаються за рецептом і використовуються для:

- лікування грипу (грипу) у людей віком від 2 тижнів, які мали симптоми грипу протягом більше двох днів.
- ефективним для людей, які починають лікування через 2 дні після появи симптомів грипу
- ефективним для лікування людей, хворих на грип з тривалими (хронічними) проблемами з серцем або диханням.
- ефективний для лікування або профілактики грипу в людей з ослабленою імунною системою (імунодефіцит).
- безпечний та ефективний для лікування грипу у дітей віком до 2 тижнів.
- безпечний та ефективний у профілактиці грипу у дітей віком до 1 року.

ТАМІФЛЮ не лікує та не запобігає захворюванням, спричиненим іншими інфекціями, окрім вірусу грипу. Виявлено, що ТАМІФЛЮ не запобігає бактеріальним інфекціям які можуть виникнути під час грипу.

ТАМІФЛЮ не замінює вакцинацію проти грипу. Проконсультуйтеся зі своїм медичним працівником, коли вам слід щорічно робити щеплення від грипу. Кому не слід приймати ТАМІФЛЮ?

Не приймайте ТАМІФЛЮ, якщо у вас алергія на озельтамівір фосфат або будь-який зі компонентів ТАМІФЛЮ.

Повний список компонентів ТАМІФЛЮ Дивіться у кінці цієї брошури

Що слід повідомити медичному працівнику перед тим, як приймати ТАМІФЛЮ?

Перш ніж приймати ТАМІФЛЮ, повідомте свого медичного консультанта, якщо ви:

- маєте проблеми з ковтанням капсул ТАМІФЛЮ.
- маєте проблеми з нирками
- маєте непереносимість фруктози (фруктового цукру). ТАМІФЛЮ містить сорбітол і може викликати розладу шлунку та діарею у людей які мають непереносимість фруктози.
- маєте будь-які інші захворювання
- вагітні або плануєте завагітніти. Невідомо, чи може ТАМІФЛЮ зашкодити вашій ненародженій дитині.

• годуєте або плануєте годувати груддю. Невідомо, чи проникає ТАМІФЛЮ у грудне молоко. Ви та ваш медичний консультант повинні вирішити, чи будете ви приймати ТАМІФЛЮ під час годування груддю. Повідомте свого медичного консультанта про всі ліки, які ви приймаєте, включаючи ліки, що відпускаються за рецептом або без рецепта, вітаміни та рослинні добавки.

Ви повинні знати ліки, які ви приймаєте. Зберігайте їх список, щоб показати своєму лікарю та фармацевту, коли ви отримаєте нові ліки.

Як приймати ТАМІФЛЮ?

- Приймайте ТАМІФЛЮ точно так, як сказав вам лікар.
- Приймайте ТАМІФЛЮ з їжею або без їжі. Ймовірність розладу шлунку менша, якщо приймати Таміфлю під час їжі.
- Якщо ви пропустили дозу ТАМІФЛЮ, прийміть її, як тільки згадаєте. Якщо до наступної дози залишилося 2 години або менше, не приймайте пропущену дозу. Прийміть наступну дозу ТАМІФЛЮ у запланований час. Не приймайте 2 дози одночасно.
- Якщо ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії недоступний або ви не можете проковтнути капсули ТАМІФЛЮ, ваш медичний працівник може попросити вас відкрити капсули ТАМІФЛЮ та змішати вміст капсул із підсолодженими рідинами, такими як шоколадний сироп (звичайний або без цукру), кукурудзяний сироп, карамельний топінг, або світло-коричневий цукор (розчинений у воді).
- Якщо ваш медичний працівник дав вказівку вам приймати пероральну суспензію ТАМІФЛЮ або розкривати капсули ТАМІФЛЮ, прочитайте детальну інструкцію із застосування в кінці цієї брошури. Якщо у вас виникнуть запитання, зверніться до свого фармацевта.

Які можливі побічні ефекти ТАМІФЛЮ?

Таміфлю може викликати серйозні побічні реакції, зокрема:

Серйозні шкірні та алергічні реакції.

ТАМІФЛЮ може викликати серйозні шкірні та алергічні реакції. Припиніть прийом ТАМІФЛЮ та негайно зверніться за медичною допомогою, якщо у вас виникли будь-які з наступних симптомів:

- шкірний висип або кропив'янка
- на вашій шкірі з'являться пухирі та вона почне лущитися
- пухирі або виразки у роті
- сверблячка
- набряк обличчя, очей, губ, язика або горла
- проблеми з диханням
- біль у грудях або стиснення

	<p>Зміна поведінки. У людей, особливо дітей, які хворіють на грип, можуть розвинутися проблеми з нервовою системою та патологічна поведінка, яка може призвести до смерті. Під час лікування ТАМІФЛЮ негайно повідомте свого медичного працівника, якщо у вас або вашої дитини виникли сплутаність свідомості, проблеми з мовленням, тремтячі рухи, судоми або ви починаєте чути голоси або бачити речі, яких насправді немає (галюцинації).</p>
--	--

TAMIFLU® (озельтамівір фосфат)

Найбільш поширеними побічними реакціями TAMIFLU при лікуванні грипу є нудота та блювання.

Найбільш поширеними побічними реакціями TAMIFLU при застосуванні для профілактики грипу є нудота, блювання, діарея та біль у шлунку (черевній порожнині).

Повідомте свого медичного працівника, якщо у вас є будь-яка побічна реакція, який вас турбує або який не зникає.

Це не всі можливі побічні реакції TAMIFLU.

Зателефонуйте своєму лікарю, щоб отримати медичну консультацію щодо побічних реакцій.

Ви можете повідомити про побічні реакції FDA за номером 1-800-FDA-1088.

Як слід зберігати TAMIFLU?

- Зберігайте капсули TAMIFLU при кімнатній температурі від 68°F до 77°F (20°C до 25°C).
- Зберігайте TAMIFLU для пероральної суспензії в холодильнику до 17 днів при температурі від 36°F до 46°F (2°C до 8°C).
- Зберігайте TAMIFLU для пероральної суспензії до 10 днів при кімнатній температурі від 68 °F до 77 °F (від 20 °C до 25 °C).
- Безпечно утилізуйте будь-який невикористаний препарат TAMIFLU, термін придатності якого вичерпався або який більше не потрібен.

Тримайте TAMIFLU та всі ліки в недоступному для дітей місці.

Загальна інформація про безпечне та ефективне застосування TAMIFLU

Ліки іноді призначають для цілей, відмінних від тих, що перераховані в листівці-вкладиші для пацієнта. Не використовуйте TAMIFLU при стані, для якого він не призначений. Не давайте TAMIFLU іншим людям, навіть якщо вони мають такі ж симптоми, як і ви. Це може зашкодити їм.

Якщо вам потрібна додаткова інформація, поговоріть зі своїм постачальником медичних послуг. Ви можете запитати у свого медичного працівника або фармацевта інформацію про TAMIFLU, призначену для медичних працівників. Для отримання додаткової інформації перейдіть на сайт www.tamiflu.com.

Які інгредієнти входять до складу TAMIFLU?

Активний інгредієнт: озельтамівіру фосфат.

Неактивні інгредієнти:

капсули TAMIFLU: прежелатинізований крохмаль, тальк, повідон K30, натрію кроскармелоза та стеарилфумарат натрію.

Оболонка капсули 30 мг: желатин, діоксид титану, жовтий оксид заліза та червоний оксид заліза оболонка капсули: желатин, діоксид титана, і чорний оксид заліза

Оболонка капсули 75 мг: желатин, діоксид титану, жовтий оксид заліза, чорний оксид заліза та червоний оксид заліза TAMIFLU для пероральної суспензії: сорбітол, цитрат натрію, ксантанова камедь, діоксид титану, ароматизатор тутті-фрутті, натрій бензоат, сахарин натрію і вода.

TAMIFLU® (озельтамівіру фосфат)

Інструкції щодо застосування
TAMIFLU® (TAM-ih-flew)

(озельтамівіру фосфат)

капсули для перорального застосування

TAMIFLU® (TAM-ih-flew)

(озельтамівіру фосфат)

для пероральної суспензії

Як приготувати дозу TAMIFLU для пероральної суспензії?

Крок 1. Перед кожним застосуванням добре струсіть пляшку TAMIFLU для пероральної суспензії

Крок 2. Відкрийте пляшку, натиснувши вниз на захищену від дітей кришку пляшки та повернувши її в напрямку стрілки.

Крок 3. Відміряйте пероральну суспензію відповідним пероральним дозатором, щоб переконатися, що ви отримали правильну дозу. Зверніться до свого фармацевта, якщо у вас немає відповідного перорального дозатора.

Крок 4. Введіть повний вміст перорального дозатора безпосередньо в рот.

Крок 5. Закривайте пляшку кришкою, що має захист від дітей, після кожного використання.

Крок 6. Після кожного використання промийте пероральний дозуючий дозатор під проточною водою та дайте йому висохнути.

Як змішувати вміст капсул TAMIFLU з підсолодженими рідинами за вказівкою мого медичного працівника?

Вам знадобляться:

- призначена доза капсул TAMIFLU
- маленька миска
- підсолоджена рідина, наприклад шоколадний сироп (звичайний або без цукру), кукурудзяний сироп, карамельний топінг або світло-коричневий цукор (розчинений у воді)

Крок 1. Відкрийте капсули призначеної дози TAMIFLU і висипте їх вміст в невелику миску.

Крок 2. Додайте невелику кількість підсолодженої рідини до вмісту капсули.

Крок 3. Перемішайте суміш і дайте всю дозу — TAMIFLU.

Ця інформація для пацієнтів та інструкції із застосування були схвалені Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США. Tamiflu® (озельтамівір фосфат)

Дистриб'ютор:
Genentech, Inc.

Член групи «Roche»

1 DNA Way

Південний Сан-Франциско, штат Каліфорнія 94080-4990

©2013 Genentech, Inc. Усі права захищено.

Ліцензіар:
Gilead Sciences, Inc.
Фостер-Сіті, Каліфорнія 94404

Rev. Січень 2013
10146035 US 1303.1071

TAMIFLU® (озельтамівір фосфат) для пероральної суспензії

Дослідження лікування у дітей (віком від 2 тижнів до 1 року)

Оцінка побічних реакцій базується на двох відкритих дослідженнях, які включали дані про безпеку 135 осіб, інфікованих грипом, віком від 2 тижнів до 1 року (включаючи недоношених дітей у віці принаймні 36 тижнів після зачаття), які отримували Таміфлю в дозах від 2 до 3,5 мг/кг двічі на день протягом 5 днів. Профіль безпеки був подібним у всіх досліджуваних вікових групах, причому блювота, діарея та висип під пелюшками були побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося. Профіль безпеки, який спостерігався у пацієнтів віком від 2 тижнів до 1 року, відповідав встановленому профілю безпеки для дорослих і дітей віком від 1 року.

Профілактичне дослідження за участю суб'єктів із ослабленим імунітетом.

У 12-тижневому сезонному профілактичному дослідженні за участю 475 осіб з ослабленим імунітетом, у тому числі 18 дітей віком від 1 до 12 років, профіль безпеки у 238 суб'єктів, які отримували TAMIFLU, відповідав тому, який раніше спостерігався під час інших клінічних випробувань профілактичного застосування TAMIFLU.

6.2 Застосування після реєстрації

Під час післяреєстраційного застосування TAMIFLU були виявлені такі побічні реакції. Оскільки про ці реакції повідомляється добровільно з популяції невизначеного розміру, неможливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом Таміфлю.

Тіло в цілому: набряк обличчя або язика, алергія, анафілактичні/анафілактоїдні реакції, гіпотермія
Дерматологічні: висип, дерматит, кропив'янка, екзема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема [див. *Попередження та застереження (5.1)*]

Травна система: гепатит, відхилення показників функції печінки

Серце: аритмія

Шлунково-кишкові розлади: шлунково-кишкова кровотеча, геморагічний коліт

Неврологічні: судоми

Метаболічні: загострення діабету

Психічні розлади: Ненормальна поведінка, марення, включаючи такі симптоми, як галюцинації, збудження, тривога, зміна рівня свідомості, сплутаність свідомості, кошмари, марення

[див. *Попередження та застереження (5.2)*]

7 ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Вакцини проти грипу

Одночасне застосування TAMIFLU з живою ослабленою вакциною проти грипу (LAIV) інтраназально не оцінювали. Однак, через потенційну взаємодію між цими продуктами, LAIV не слід вводити протягом 2

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Повідомлення про передозування препаратом TAMIFLU надходили під час клінічних досліджень та під час післяреєстраційного застосування. У більшості випадків повідомляють про передозування. Побічних реакцій не повідомлялося. Побічні реакції, про які повідомлялося після передозування, за своєю природою були подібні до тих, що спостерігалися при застосуванні терапевтичних доз TAMIFLU [див. розділ «Побічні реакції» (6)].

11 ОПИС

TAMIFLU (озельтамівіру фосфат) доступний у вигляді капсул, що містять 30 мг, 45 мг або 75 мг озельтамівіру для перорального застосування, у формі озельтамівіру фосфату та у вигляді порошку для пероральної суспензії, який розведеться водою згідно з інструкцією та містить 6 мг/мл основи озельтамівіру. Кожна капсула містить крім діючої речовини прежелатинізований крохмаль, тальк, повідон К30, натрію кроскармелозу, і стеарилфумарат натрію. Оболонка капсули по 30 мг містить желатин, діоксид титану, жовтий оксид заліза та червоний оксид заліза. Оболонка капсули по 45 мг містить желатин, діоксид титану та чорний оксид заліза. Оболонка капсули 75 мг містить желатин, діоксид титану, жовтий оксид заліза, чорний оксид заліза та червоний оксид заліза. Кожна капсула має напис, надрукований синім чорнилом, яке містить барвник FD&C Blue № 2. Порошок для приготування суспензії для прийому всередину крім діючої речовини містить сорбітол, мононатрію цитрат, ксантанова камедь, діоксид титану, ароматизатор тутті-фрутті, бензоат натрію та сахарин натрію.

Озельтамівіру фосфат — біла кристалічна тверда речовина з хімічною назвою (3R,4R,5S)-4-ацетиламіно-5-аміно-3(1-етилпропокси)-1-циклогексен-1-карбонова кислота, — етиловий ефір, фосфат (1 : 1). Хімічна формула $C_{15}H_{22}N_2O_7P$, (вільна основа). Молекулярна маса становить 312,4 для вільної основи озельтамівіру та 410,4 для солі фосфату озельтамівіру.

12.1 Механізм дії Озельтамівір є противірусним препаратом /див. Мікробіологія (12.4).

12.3 Фармакокінетика

Абсорбція та біодоступність озельтамівіру фосфату та значною мірою перетворюється переважно в печінці.

Озельтамівір легко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту після перорального прийому естеразами до озельтамівіру карбоксилату. Принаймні 75 % пероральної дози досягає системи кровообігу у вигляді озельтамівіру карбоксилату. Експозиція озельтамівіру становить менше 5% від загальної експозиції після перорального прийому (див. таблицю 6).

Таблиця 6.

Середні (% CV) фармакокінетичні параметри озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату після багаторазового прийому капсул по 75 мг двічі на день (n=20)

Параметр	Озельтамівір	Озельтамівіру карбоксилат

тижнів до або через 48 годин після введення ТАМІФЛЮ, якщо немає медичних показань. Занепокоєння щодо можливої взаємодії виникає через можливість антивірусних препаратів сповільнювати реплікацію вірусу живої вакцини. Тривалентну інактивовану протигрипозну вакцину можна вводити в будь-який час відносно застосування ТАМІФЛЮ.

Загальний профіль лікарської взаємодії озельтамівіру
Інформація, отримана з фармакологічних і фармакокінетичних досліджень озельтамівіру, свідчить про те, що клінічно значуща взаємодія лікарських засобів є малоімовірною.

Озельтамівір значною мірою перетворюється на озельтамівір карбоксилат естеразами, який накопичується переважно в печінці. Взаємодія з іншими лікарськими засобами, що включає конкуренцію за естерази, в публікаціях згадується мало. Низький рівень зв'язування озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату з білками свідчить про те, що ймовірність взаємодій витіснення препарату низька.

Дослідження в пробірці демонструють, що ні озельтамівір, ні озельтамівір карбоксилат не є хорошим субстратом для оксидази зі змішаною функцією P450 або для глюкуронілтрансфераз.

Клінічно важливі взаємодії з іншими лікарськими засобами, що включають конкуренцію за ниркову канальцеву секрецію, малоімовірні через відомий запас безпеки для більшості цих препаратів, характеристики виведення озельтамівіру карбоксилату (гломерулярна фільтрація та аніонна канальцева секреція) та здатність виведення цих шляхів. Одночасне застосування пробенециду призводить до приблизно удвічі більшої експозиції озельтамівіру карбоксилату внаслідок зниження активної аніонної канальцевої секреції в нирках. Однак через запас безпеки озельтамівір-карбоксилату корекція дози при одночасному застосуванні з пробенецидом не потрібна.

Не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні озельтамівіру з амоксициліном, ацетамінофеном, аспірином, циметидином, антацидами (гідроксиди магнію та алюмінію та карбонати кальцію) або варфарином.

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ

8.1 Застосування в період вагітності

Вагітність

Категорія С

Недостатньо даних про людей, на основі яких можна було б оцінити ризик ТАМІФЛЮ для вагітної жінки або плоду, що розвивається. Дослідження впливу на ембріо-фетальний розвиток проводили на щурах (50, 250 і 1500 мг/кг/день) і кроликах (50, 150 і 500 мг/кг/день) пероральним шляхом. Відносний вплив при цих дозах буі, відповідно, у 2, 13 і 100 разів більше впливу на людину у щурів і 4, 8 і 50 разів більше впливу на людини у кролів. Фармакокінетичні дослідження показали, що вплив на плід спостерігався в обох групах, які отримували 150 та 500 мг/кг/день. Спостерігалось дозозалежне збільшення різноманітних незначних аномалій скелета та змін у потомства, яке зазнало впливу в цих дослідженнях. Проте індивідуальний рівень і кожної скелетної аномалії або зміни залишався в межах

Сіпах (нг/мл)	65(26)	348(18)
AUC _{0-12 год} (нг-год/мл)	112(25)	2719(20)

Концентрації озельтамівіру карбоксилату в плазмі пропорційні дозам до 500 мг двічі на день.

Одночасне введення з їжею не має значного впливу на пікову концентрацію в плазмі (551 нг/мл натще та 441 нг/мл після їжі) та площу під кривою концентрації в плазмі від часу (6218 нг-год/мл натще та 6069), нг-год/мл під час їжі) озельтамівіру карбоксилату.

Об'єм розподілу (V_d) озельтамівіру карбоксилату після внутрішньовенного введення 24 особам коливався від 23 до 26 літрів.

Зв'язування озельтамівіру карбоксилату з білками плазми людини є низьким (3%). Зв'язування озельтамівіру з білками плазми крові людини становить 42%, чого недостатньо, щоб спричинити значну взаємодію з лікарськими засобами на основі витіснення.

Метаболізм

Озельтамівір значною мірою перетворюється на озельтамівір карбоксилат естеразами, розташованими переважно в печінці. Ні озельтамівір, ні озельтамівіру карбоксилат не є субстратом або інгібітором ізоформ цитохрому P450.

Виведення

Абсорбований озельтамівір переважно (>90%) виводиться шляхом перетворення на озельтамівір карбоксилат. Концентрація озельтамівіру в плазмі знижувалася з періодом напіввиведення від 1 до 3 годин у більшості пацієнтів після перорального застосування. Озельтамівіру карбоксилат далі не метаболізується та виводиться із сечею. Концентрація озельтамівіру карбоксилату в плазмі знижувалася з періодом напіввиведення 6-10 годин у більшості пацієнтів після перорального застосування. Озельтамівіру карбоксилат виводиться повністю (>99%) шляхом виведення нирками. Нирковий кліренс (18,8 л/год) перевищує швидкість гломерулярної фільтрації (7,5 л/год), що вказує на те, що канальцева секреція відбувається на додаток до клубочкової фільтрації. Менше 20% пероральної міченої радіоактивним ізотопом дози виводиться з калом.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Призначення 100 мг озельтамівіру фосфату двічі на день протягом 5 днів суб'єктам з різним ступенем порушення функції нирок показали, що вплив озельтамівіру карбоксилату є обернено пропорційна зниженню функції нирок. Експозиція озельтамівіру карбоксилату всуб'єкти з нормальною та порушеною функцією нирок, які застосовували різні режими дозування озельтамівіру, описані в таблиці 7.

Таблиця 7

Експозиція озельтамівіру карбоксилату в суб'єктів із нормальним та зниженим показником кліренсу креатиніну в сироватці крові

Парам.	Норм	Функц	Нирок	Порушена функція нирок	
	75 мг	75 мг	150 мг	Кліренс	Кліренс креатиніну

фонових показників захворюваності у досліджуваних видів.

Оскільки репродуктивні дослідження на тваринах можуть не передбачити реакцію людини, а адекватних та добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок немає, ТАМІФЛЮ слід застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь перевищує потенційний ризик для плода.

8.3 Застосування під час годування груддю.

У лактуючих щурів озельтамівір та озельтамівір карбоксилат виділяються з молоком. Невідомо, чи виділяється озельтамівір або озельтамівір карбоксилат у грудне молоко.

Таким чином, ТАМІФЛЮ слід застосовувати лише тоді, коли потенційна користь для матері, яка годує груддю, виправдовує потенційний ризик для немовляти, яка знаходиться на грудному вигодовуванні.

8.4 Застосування для дітей

Безпека та ефективність ТАМІФЛЮ для лікування грипу у дітей віком до 2 тижнів не встановлені. Безпека та ефективність препарату ТАМІФЛЮ для профілактики грипу не встановлені для дітей віком до 1 року.

8.5 Застосування для літніх людей

Із загальної кількості суб'єктів у клінічних дослідженнях ТАМІФЛЮ для лікування грипу 19% були віком від 65 років і старше, а 7% – віком від 75 років. Із загальної кількості суб'єктів у клінічних дослідженнях застосування ТАМІФЛЮ для профілактики грипу 25% були віком від 65 років і старше, а 18% – віком від 75 років. Жодних загальних відмінностей у безпеці чи ефективності між цими суб'єктами та молодшими суб'єктами не спостерігалось, а інший зареєстрований клінічний досвід не виявив відмінностей у відповідях між літніми та молодшими суб'єктами.

Безпека ТАМІФЛЮ у пацієнтів літнього віку була встановлена в ході клінічних досліджень, у яких брали участь 741 учасник (374 отримували плацебо, а 362 — ТАМІФЛЮ). Була відмічена певна сезонна мінливість результатів клінічної ефективності [див. *Клінічні Дослідження (14.1)*].

Безпека та ефективність була продемонстрована у літніх мешканців будинків престарілих, які приймали ТАМІФЛЮ протягом до 42 днів для профілактики грипу. Багато з цих осіб мали серцеві та/або респіраторні захворювання, і більшість отримали вакцину того сезону [див. *Клінічні дослідження (14.2)*].

Пацієнтам із кліренсом креатиніну в сироватці крові від 10 до 30 мл/хв рекомендовано коригування дози [див. розділи «Спосіб застосування та дози» (2.4) та «Клінічна фармакологія». Пацієнтам з кліренсом креатиніну сироватки між (12,3)] Немає рекомендованих схем дозування для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які проходять звичайний гемодіаліз або безперервний перитонеальний діаліз.

8.7 Печінкова недостатність

Пацієнтам із легким та помірним порушенням функції печінки коригування дози не потрібне.

Безпека та фармакокінетика у пацієнтів з тяжкою

	1 р.день	2 р.день	2 р. день	креатиніну <10 мл/хв		>10 і <30 мл/хв		
				САРД	Гем діаліз	75 мг щод	75 мг фльг дні	30 мг щоден
				30 мг тижд.	30 мг альт. НД циклу			
Сmax	259*	348*	705*	766	850	1638	1175	655
Сmin	39*	138*	288*	62	48	864	209	346
AUC	7476*	10876*	21864*	12792	12429	62636	21999	25054

* спостережувані значення – це інші значення

*AUC нормалізується до 48 годин

Печінкова недостатність

У клінічних дослідженнях експозиція озельтамівіру карбоксилату не змінювалася у суб'єктів із легким або помірним порушенням функції печінки [див. Дозування та застосування (2.5) і Застосування в окремих групах (8.7)].

Діти (віком від 1 до 12 років)

Фармакокінетику озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату оцінювали у фармакокінетичному дослідженні одноразової дози у дітей віком від 5 до 16 років (n=18) і в невеликій кількості дітей віком від 3 до 12 років (n=5) зареєстровано у 2 клінічних дослідженнях. Молодші діти очищали як проліки, так і активний метаболіт швидше, ніж дорослі, що призвело до нижчої експозиції для даної дози мг/кг. Для озельтамівіру карбоксилату уявний загальний кліренс зменшується лінійно зі збільшенням віку (до 12 років). Фармакокінетика озельтамівіру у дітей віком від 12 років подібна до фармакокінетики у дорослих.

печінковою недостатністю не оцінювалися [див.
Дозування та застосування (2.5) та Клінічна
фармакологія (12.3)].

Діти (віком від 2 тижнів до 1 року)

Фармакокінетика озельтамівіру та озельтаміві карбоксилату була оцінена у двох відкритих дослідженнях дітей віком до одного року (n=122), інфікованих грипом. Очевидний кліренс активного метаболіту зменшується зі зменшенням віку у суб'єктів віком до 1 року; однак очікується, що експозиція озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату після прийому дози 3 мг/кг у пацієнтів віком до 1 року буде в межах спостережуваної експозиції у дорослих і підлітків, які отримують 75 мг двічі на добу та 150 мг двічі на добу.

Пацієнти літнього віку

Експозиція озельтамівіру карбоксилату в рівноважному стані була на 25–35 % вищою у осіб літнього віку (віковий діапазон від 65 до 78 років) порівняно з молодими людьми, які отримували порівняльні дози озельтамівіру. Періоди напіввиведення, які спостерігалися у пацієнтів літнього віку, були подібні до тих, що спостерігалися у молодих дорослих. Виходячи з експозиції препарату та переносимості, корекція дози для літніх пацієнтів не потрібна ні для лікування, ні для профілактики (див. Дозування та застосування (2.6)]

12.4 Мікробіологія

Механізм дії

Озельтамівіру фосфат є проліками етилового ефіру, який потребує гідролізу ефіру для перетворення в активну форму, озельтамівіру карбоксилат. Озельтамівіру карбоксилат є інгібітором нейрамінідази вірусу грипу, що впливає на вивільнення вірусних частинок.

Противірусна дія

Противірусну дію та інгібіторну дію озельтамівіру карбоксилату щодо нейрамінідази проти лабораторних штамів і клінічних ізолятів вірусу грипу визначали на культурі клітин і в біохімічних аналізах. Концентрації озельтамівіру карбоксилату, необхідні для інгібування вірусу грипу в клітинній культурі, сильно варіювали залежно від використовуваного методу аналізу та досліджуваного вірусу. Ефективні концентрації 50% і 90% (EC₅₀ і EC₉₀) були в діапазоні від 0,0008 мкМ до >35 мкМ і від 0,004 мкМ до >100 мкМ відповідно (1 мкМ=0,284 мкг/мл). Середні значення IC₅₀ озельтамівіру проти клінічних ізолятів грипу А/Н1N1, грипу А/Н3N2 та грипу В становили 2,5 нМ (діапазон 0,93–4,16 нМ, N=74) 0,96 нМ (діапазон 0,13–7,95 нМ, N=774), і 60 нМ (20–285 нМ, N=256) відповідно в нейрамінідазному аналізі з флуоресцентно міченим субстратом MUNANA. Зв'язок між противірусною активністю в культурі клітин, інгібіторною активністю в нейрамінідазному аналізі і інгібування реплікації вірусу грипу у людей не встановлено.

Резистентність

Ізоляти вірусу грипу А зі зниженою чутливістю до озельтамівіру карбоксилату були виділені шляхом серійного пасажу вірусу в культурі клітин у присутності зростаючих концентрацій озельтамівіру карбоксилату, з клінічних ізолятів, зібраних під час лікування озельтамівіром, і з вірусних ізолятів, відібраних під час досліджень спільноти. Зменшення сприйнятливості вірусу грипу до інгібування озельтамівіру карбоксилатом може бути надано замінами амінокислот у білках вірусної нейрамінідази та/або гемаглютиніну.

Зміни у вірусній нейрамінідазі, які були пов'язані зі зниженою сприйнятливістю до озельтамівіру карбоксилату, підсумовані в таблиці 8. Заміщення гемаглютиніну, пов'язані з резистентністю до озельтамівіру, включають А28Т і R124М у вірусі грипу А Н3N2 і H1540 у H1N9,

Середня максимальна добова експозиція проліків у мишей і щурів була приблизно в 130 і 320 разів відповідно більшою, ніж у людей при запропонованій клінічній дозі на основі порівняння AUC. Відповідні межі безпечності експозиції активного озельтамівіру карбоксилату були 15- та 50-кратними. Було виявлено, що озельтамівір не є мутагенним у тесті Еймса та хромосомному аналізі лімфоцитів людини з ферментативною активацією та без неї, а мікроядерний тест на мишах показав негативний результат. Це виявилось позитивним у тесті на трансформацію клітин ембріона сирійського хом'яка (SHE). Карбоксилат озельтамівіру не виявився мутагенним у тесті Еймса та аналізі мишачої лімфоми L5178Y з ферментативною активацією та без неї та був негативним у тесті трансформації клітин SHE. У дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку на щурах, дози озельтамівіру 50, 250 та 1500 мг/кг/день вводили самкам протягом 2 тижнів до спаровування, під час спаровування та до 6 дня вагітності. Самці отримували дозу протягом 4 тижнів до спарювання, під час спарювання та протягом 2 тижнів після спарювання. Не було виявлено впливу на фертильність, продуктивність спаровування або ранній ембріональний розвиток при будь-якій дозі. Найвища доза приблизно в 100 разів перевищувала системну експозицію людини (AUC) озельтамівіру карбоксилату.

13.2 Токсикологія та/або фармакологія тварин

Одноразове пероральне введення 2657 мг/кг озельтамівіру призводило до токсичності, включаючи смерть, у молодих 7-денних щурів, але не мало впливу на дорослих щурів. Після повторного введення до 500 мг/кг озельтамівіру молодим щурам віком від 7 до 21 дня токсичності не спостерігалось. Ця доза 500 мг/кг приблизно в 280 і 14 разів перевищує людську системну експозицію (AUC) озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату відповідно. Клінічна значущість результатів дослідження на молодих щурах для немовлят невідома.

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.1 Лікування грипу

Дорослі та підлітки (13 років і старше).

Було проведено два плацебо-контрольованих подвійних сліпих клінічних випробування: одне в США і одне за межами США. Суб'єкти мали право брати участь у цих випробуваннях, якщо вони мали лихоманку >100°F. супроводжувався принаймні одним респіраторним симптомом (кашель, назальні симптоми або біль у горлі) і принаймні одним системним симптомом (міалгія, озноб/пітливість, нездужання, втома або головний біль), і було відомо, що вірус грипу циркулює в суспільстві. Крім того, усім суб'єктам, які брали участь у випробуваннях, дозволялося приймати жарознижуючі препарати. З 1355 суб'єктів, які брали участь у цих двох дослідженнях, 849 (63%) суб'єктів були інфіковані грипом (віковий діапазон від 18 до 65 років: середній вік – 34 роки; 52% чоловіків; 90% європейців; 31% курців). З 849 осіб, інфікованих грипом, 95% були інфіковані грипом А, 3% - грипом В і 2% - грипом невідомого типу. Таміфлю почали застосовувати протягом 40 годин після появи симптомів. Суб'єкти, які брали участь у випробуваннях, повинні були самостійно оцінити симптоми, пов'язані з грипом, як

реасортантному вірусі людини/пташиному.

Таблиця 8

Амінокислотні заміни нейрамінідази, що спостерігаються в дослідженнях лікування озельтамівіром або громадському нагляді

Амінокислотна заміна	Тип грипу / підтип	Джерело
Каталітичні залишки		
R292K	A N2	Клінічні випробування Roche, публікації, спостереження
Каркасні залишки		
H275Y	A N1	Клінічні випробування Roche, публікація, спостереження
N294S	A N1, N2	Публікації
E119V	A N2	Клінічні випробування Roche, публікація, спостереження
SASG245-248 вилучення	A N2	Клінічні випробування Roche
I222V	A N2	Публікація
I222T	B	Публікація
D198N	B	Публікація, спостереження
D198E	B	Спостереження
R371K	B	Спостереження
G402S	B	Публікація

Заміни, виявлені лише за даними спостереження, популяція та застосування ТАМІФЛЮ невідомі.

Вибір вірусів грипу А, стійких до озельтамівіру, може відбуватися з більшою частотою у дітей. Частота резистентності до озельтамівіру, пов'язаної з лікуванням, у педіатричних дослідженнях була виявлена на рівні від 27% до 37% і від 3% до 18% (3/11 до 7/19 і 1/34 до 9/50 ізолятів після лікування, відповідно) для грипу А/Н1N1 та грипу А/Н3N2 відповідно. Частота відбору резистентності до озельтамівіру та поширеність такого резистентного вірусу змінюються сезонно та географічно.

У осіб, які не отримували лікування озельтамівіром, спостерігалися циркулюючі сезонні штами грипу, що виявляють заміни, пов'язані з резистентністю до нейрамінідази. Заміна H275Y, пов'язана з резистентністю до озельтамівіру, була виявлена в >99% циркулюючих у США ізолятів грипу 2008 H1N1. Грип H1N1 («свинячий грип») 2009 року був майже однаково чутливий до озельтамівіру. Лікарі, які призначають препарати, повинні враховувати доступну інформацію CDC про моделі чутливості до препаратів проти грипу та ефекти лікування, коли приймають рішення про застосування Таміфлю.

Перехресна резистентність

Перехресна резистентність між озельтамівіром і занамівіром спостерігалася в біохімічних аналізах нейрамінідази. Заміщення H275Y (нумерація N1) або N294S (нумерація N2), пов'язані зі стійкістю до озельтамівіру, що спостерігаються в підтипі нейрамінідази N1, і заміни, пов'язані з резистентністю до озельтамівіру E119V або N294S, що спостерігаються в підтипі N2 (нумерація N2), пов'язані зі зниженою чутливістю до озельтамівіру, але не занамівіру. Заміщення, пов'язані зі стійкістю до занамівіру 0136K і K150T, що спостерігаються в нейрамінідазі N1, або заміни, пов'язані з резистентністю до занамівіру S250G, що спостерігаються при грипі В, надають знижену чутливість до занамівіру, але не до озельтамівіру. Заміщення, пов'язане з резистентністю до озельтамівіру R292K, що спостерігається в N2, і заміни, пов'язані з резистентністю до озельтамівіру I222T, D198E/N, R371K або G402S, що спостерігаються в

«немає», «м'які», «помірний» або «важкий». Час до поліпшення розраховувався від моменту початку лікування до моменту, коли всі симптоми (закладеність носа, біль у горлі, кашель, біль, втома, головні болі та озноб/пітливість) оцінювалися як «немає» або «легкий». В обох дослідженнях при застосуванні рекомендованої дози ТАМІФЛЮ 75 мг двічі на добу протягом 5 днів спостерігалася скорочення медіани часу до покращення на 1,3 дня у хворих на грип пацієнтів, які отримували ТАМІФЛЮ, порівняно з суб'єктами, які отримували плацебо. Аналіз підгруп цих досліджень за статтю не показав відмінностей у ефекті лікування ТАМІФЛЮ у чоловіків і жінок.

При лікуванні грипу не було продемонстровано підвищення ефективності у суб'єктів, які отримували терапію Таміфлю 150 мг двічі на добу протягом 5 днів. Геріатричні предмети

Три подвійні сліпі плацебо-контрольовані випробування лікування були проведені на суб'єктах віком >65 років протягом трьох послідовних сезонів. Критерії включення були подібні до критеріїв у дослідженнях дорослих, за винятком лихоманки, яка визначалася як >97,5°F. Із 741 зареєстрованого суб'єкта 476 (65%) суб'єктів були інфіковані грипом. 3 476 осіб, інфікованих грипом, 95% були інфіковані грипом типу А і 5% - грипом типу В.

У зведеному аналізі при застосуванні рекомендованої дози ТАМІФЛЮ 75 мг двічі на добу протягом 5 днів спостерігалася скорочення медіани часу до покращення на 1 день у пацієнтів, інфікованих грипом, які отримували ТАМІФЛЮ, порівняно з тими, хто отримував плацебо (p-NS). Однак величина ефекту лікування різна в різних дослідженнях.

Діти (від 1 до 12 років)

Одне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження лікування було проведено за участю дітей віком від 1 до 12 років (середній вік 5 років), у яких була лихоманка (>100°F) і один респіраторний симптом (кашель або нежить), коли було відомо, що вірус грипу циркулювати в спільноті. 3 698 суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, 452 (65%) були інфіковані грипом (50% чоловіків: 68% європеїдної раси). 3 452 осіб, інфікованих грипом, 67% були інфіковані грипом А і 33% грипом В.

Первинною кінцевою точкою в цьому дослідженні був час до звільнення від хвороби, сукупна кінцева точка, яка вимагала виконання 4 окремих умов. Це були: полегшення кашлю, полегшення нежитю, зниження температури та думка батьків про повернення нормального здоров'я та активності. Лікування Таміфлю у дозі 2 мг/кг двічі на день, розпочате протягом 48 годин після появи симптомів, значно скоротило загальний сукупний час до звільнення від хвороби на 1,5 дня порівняно з плацебо. Аналіз підгруп цього дослідження за статтю не показав відмінностей у ефекті лікування Таміфлю у дітей чоловічої та жіночої статі. Діти (віком від 2 тижнів до 1 року)

У двох відкритих дослідженнях оцінювали безпеку та фармакокінетику озельтамівіру та озельтамівіру карбоксилату у дітей, інфікованих грипом, віком від 2 тижнів до 1 року (включаючи недоношених немовлят у віці принаймні 36 тижнів після зачаття). Суб'єкти отримували Таміфлю в дозах від 2 до 3,5 мг/кг двічі на

нейрамінідази грипу В, надають знижену чутливість як до озельтамівіру, так і до занамівіру. Загалом, амінокислотні заміни в каталітичних залишках нейрамінідази надають перехресну резистентність до інших інгібіторів нейрамінідази, тоді як заміни в каркасах залишках можуть або не можуть надавати перехресну резистентність. Не виявлено жодної амінокислотної заміни, яка могла б викликати перехресну резистентність між класом інгібіторів нейрамінідази (цельтамівір, занамівір) і класом інгібіторів іонних каналів М2 (амантадин, римантадин). Однак вірус може мати заміну, пов'язану з інгібітором нейрамінідази, у нейрамінідазі та інгібітором іонного каналу М2, пов'язану з заміною в М2, і тому може бути стійким до обох класів інгібіторів. Клінічна значущість оцінок фенотипової перехресної резистентності не встановлена.

Імунна відповідь

Дослідження взаємодії вакцини проти грипу/озельтамівіру не проводились. У дослідженнях природного та експериментального грипу лікування ТАМІФЛЮ не порушувало нормальної відповіді гуморальних антитіл на інфекцію.

13 ДОКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності
У 2-річних дослідженнях канцерогенності на мишах і щурах, які отримували щоденні пероральні дози проліків озельтамівіру фосфату до 400 мг/кг і 500 мг/кг відповідно, проліки та активна форма озельтамівіру карбоксилат не викликали статистично значущого збільшення кількості пухлин порівняно з контрольною групою.

день протягом 5 днів залежно від віку суб'єкта. Ці клінічні дослідження не були розроблені для оцінки клінічної ефективності або вірусологічної відповіді. Зі 136 суб'єктів віком до 1 року, які були зараховані та отримували дози у дослідженнях, більшість суб'єктів були чоловіками (55%), білими (79%), неіспаномовними (74%), доношеними (76%) та інфіковані грипом А (80%). Фармакокінетичні дані вказують на те, що доза 3 мг/кг двічі на добу у педіатричних суб'єктів віком від 2 тижнів до менше 1 року забезпечувала концентрації Таміфлю, подібні або вищі, ніж ті, які спостерігалися у літніх дітей та дорослих, які отримували схвалену дозу, і, шляхом екстраполяції, очікується, що він забезпечить подібну ефективність. Дослідження надали адекватні дані щодо безпеки, щоб підтвердити вибір дози [див. Побічні реакції (6.1)].

14.2 Профілактика грипу

Дорослі та підлітки (13 років і старше)

Ефективність ТАМІФЛЮ у профілактиці природних захворювань на грип була продемонстрована в трьох сезонних профілактичних дослідженнях і в дослідженні постконтактної профілактики в домогосподарствах. Основним параметром ефективності для всіх цих досліджень була захворюваність на лабораторно підтверджений клінічний грип. Лабораторно підтверджений клінічний грип визначався як температура ротової порожнини 299,0°F/37,2°C плюс принаймні один респіраторний симптом (кашель, біль у горлі, закладеність носа) і принаймні один конституційний симптом (біль і біль, втома, головний біль, озноб/пітливість).), усі зареєстровані протягом 24 годин, плюс або позитивна ізоляція вірусу, або чотириразове збільшення титрів вірусних антитіл порівняно з початковим рівнем. У зведеному аналізі двох сезонних профілактичних досліджень у здорових невакцинованих дорослих (віком від 13 до 65 років). ТАМІФЛЮ 75 мг один раз на день, який приймали протягом 42 днів під час спалаху в громаді, знизив частоту лабораторно підтвердженого клінічного грипу з 5% (25/519) у групі плацебо до 1% (6/520) у групі ТАМІФЛЮ. У сезонному профілактичному дослідженні за участю літніх мешканців будинків престарілих 75 мг ТАМІФЛЮ один раз на день протягом 42 днів знизили частоту лабораторно підтвердженого клінічного грипу з 4% (12/272) у групі плацебо до <1% (1/276) для групи ТАМІФЛЮ. Приблизно 80% цієї групи людей похилого віку були вакциновані, 14% пацієнтів мали хронічні захворювання дихальних шляхів, а 43% мали серцеві розлади. У дослідженні профілактики після контакту з хворим у сім'ї (віком ≥ 13 років), застосування ТАМІФЛЮ 75 мг один раз на день протягом 2 днів після появи симптомів у основному випадку та продовження протягом 7 днів зменшувало частоту лабораторно підтверджених клінічних захворювань грипу з 12% (24/200) у групі плацебо до 1% (2/205) у групі ТАМІФЛЮ. Індексні випадки не отримували Таміфлю в дослідженні.

TAMIFLU® (озельтамівіру фосфат) для пероральної суспензії

Педіатричні суб'єкти (віком від 1 до 12 років)

Ефективність ТАМІФЛЮ у профілактиці природних захворювань на грип була продемонстрована у рандомізованих відкритих дослідженнях профілактичного застосування після контакту з хворим у сім'ї домогосподарствах, яке включало педіатричних суб'єктів віком від 1 до 12 років, як індексні випадки, так і як сімейні контакти. Усі індексні випадки в цьому дослідженні отримували лікування. Основним параметром ефективності для цього дослідження була захворюваність на лабораторно підтверджений клінічний грип у сім'ї. Лабораторно підтверджений клінічний грип визначався за температурою ротової порожнини $>100^{\circ}\text{F}/37,8^{\circ}\text{C}$ плюс кашель та/або нежить, зареєстровані протягом 48 годин, плюс або позитивна ізоляція вірусу, або чотириразове чи більше підвищення титрів вірусних антитіл порівняно з вихідним рівнем або при відвідуваннях хворих. Серед домашніх контактів віком від 1 до 12 років, які ще не виділили вірус на початковому рівні, Таміфлю для пероральної суспензії від 30 мг до 60 мг один раз на день протягом 10 днів знизив частоту лабораторно підтвердженого клінічного грипу з 17% (18/106) у групі, яка не отримувала профілактику, до 3% (3/95) у групі, яка отримувала профілактику.

Суб'єкти з ослабленим імунітетом

Для сезонної профілактики грипу було проведено подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 475 осіб з ослабленим імунітетом (включаючи 18 дітей віком від 1 до 12 років), які отримували тверді органи (n=388; печінка, нирки, печінка та нирки) або трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (n=87). Середній час після трансплантації для реципієнтів трансплантованих твердих органів становив 1105 днів для групи плацебо та 1379 днів для групи озельтамівіру. Середній час після трансплантації для реципієнтів трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин становив 424 дні для групи плацебо та 367 днів для групи озельтамівіру. Приблизно 40% суб'єктів отримали вакцину проти грипу до участі в дослідженні. Первинною кінцевою точкою ефективності для цього дослідження була частота підтвердженого клінічного грипу, що визначається за температурою ротової порожнини $>99,0^{\circ}\text{F}/37,2^{\circ}\text{C}$ плюс кашель та/або нежить, усі зареєстровані протягом 24 годин, плюс або позитивна культура вірусу, або чотири -кратне збільшення титрів антитіл до вірусу порівняно з початковим рівнем. Частота підтвердженого клінічного грипу становила 3% (7/238) у групі, яка не отримувала Таміфлю, порівняно з 2% (5/237) у групі, яка отримувала Таміфлю; ця різниця не була статистично значущою.

Проведено вторинний аналіз з використанням тих самих клінічних симптомів і RT-PCR для лабораторного підтвердження грипу. Серед суб'єктів, які ще не виділяють вірусна початковому рівні захворюваність клінічним грипом, підтвердженим методом RT-PCR, становила 3% (7/231) у групі, яка не отримувала Таміфлю, і $<1\%$ (1/232) у групі, яка отримувала Таміфлю.

16 УМОВИ ТРАНСПОРТУВАННЯ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

Капсули TAMIFLU

Капсули 30 мг (30 мг еквівалента вільної основи фосфатної солі): світло-жовті тверді желатинові капсули. «ROCHE» надруковано синім чорнилом на світло-жовтому корпусі, а «30 mg» надруковано синім чорнилом на світло-жовтій кришці. Доступний у блістерних упаковках по 10 (NDC 0004-0802-85).

Капсули по 45 мг (45 мг еквівалента вільної основи фосфатної солі): сірі тверді желатинові капсули. «ROCHE» надруковано блакитним чорнилом на сірому корпусі, а «45 мг» надруковано синім чорнилом на сірому ковпачку. Доступний у блістерних упаковках по 10 штук (NDC 0004-0801-85).

Капсули по 75 мг (вільно 75 мг). базовий еквівалент фосфатної солі): тверді желатинові капсули сірого/світло-жовтого кольору. «ROCHE» надруковано синім чорнилом на сірому корпусі та «75 mg» надруковано синім чорнилом на світло-жовтому ковпачку. Доступний у блістерній упаковці по 10 капсул. (NDC 0004-0800-85)

Зберігання

Зберігайте капсули при 25°C (77°F); дозволено переміщення при температурі від 15° до 30°C (59° до 86°F) [Див. USP Контрольована кімнатна температура]

TAMIFLU для Суспензія для перорального застосування
Поставляється у вигляді суміші білого порошку в скляній пляшці. Після розчинення порошкова суміш дає білу пероральну суспензію зі смаком тутті-фрутті. Після розчинення 55 мл води кожна пляшка забезпечує корисний об'єм 60 мл пероральної суспензії, еквівалентно 360 мг основи озельтамівіру (6 мг/мл) (NDC 0004-0822-05)

Зберігання

Зберігати сухий порошок при 25°C (77°F); дозволено екскурсії при температурі від 15° до 30°C (59° до 86). °F) [Див. USP Контрольована кімнатна температура].

Зберігайте готову суспензію в холодильнику до 17 днів при температурі від 2° до 8°C (36° до 46°F). Не заморожувати. Крім того, зберігайте готову суспензію до 10 днів при 25°C (77°F); екскурсії дозволені при температурі від 15° до 30°C (59° до 86°F) [Див. USP Controlled Room Temperature].

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦІЙ ПАЦІЄНТІВ

Див. маркування пацієнтів, схвалено FDA (інформація про пацієнта та інструкції із застосування).

17.1 Інформація для пацієнтів

Пацієнтів та/або осіб, які доглядають за ними, слід попередити про ризик важких алергічних реакцій (включаючи анафілаксію) або серйозних шкірних реакцій, і їм слід припинити застосування ТАМІФЛЮ та негайно звернутися за медичною допомогою, якщо виникає або підозрюється алергічна реакція.

Пацієнти та/або особи, які доглядають за ними, повинні бути попереджені про ризик нейропсихіатричних ускладнень у пацієнтів з грипом і повинні звернутися до свого лікаря, якщо вони відчувають ознаки аномальна

поведінка під час прийому ТАМІФЛЮ. Їхній лікар визначить, чи слід продовжувати лікування Таміфлю.

Попросіть пацієнтів почати лікування препаратом ТАМІФЛЮ якнайшвидше з самого початку поява симптомів грипу. Подібним чином профілактику слід починати якнайшвидше після контакту за рекомендацією лікаря.

Попросіть пацієнтів прийняти будь-які пропущені дози, як тільки вони згадають, за винятком випадків, коли це наближається до наступної запланованої дози (протягом 2 годин), а потім продовжуйте приймати Таміфлю у звичайний час.

ТАМІФЛЮ не є заміною вакцинації проти грипу. Пацієнти повинні продовжувати отримувати щорічну вакцинацію проти грипу відповідно до рекомендацій щодо практики імунізації.

Флакони ТАМІФЛЮ для пероральної суспензії містять приблизно 11 г сорбітолу. Одна доза 75 мг Таміфлю для пероральної суспензії забезпечує 2 г сорбітолу. Для пацієнтів зі спадковою непереносимістю фруктози це перевищує максимальну добову норму сорбітолу та може спричинити диспепсію та діарею:

Tamiflu® (озельтамівір фосфат)

Розповсюджено:

Genentech, Inc.

Член Roche Group та Uensor:

1 DNA Way Gilead Sciences, Inc.

Півд Сан-Франциско, CA 94080-4990 Foster City,
California 94404

©2013 Genentech. вкл. Усі права захищено 10146035
США 1303.1071

FTB translation

Адреса: м. Київ, вул. Мечникова 16, оф. 301
Address: 16 Mechnykova Street, office 301, Kyiv city
Тел.+ 38 (044)221 71 31, + 38 (098)337 13 37
+ 38 (099)337 13 37
E-mail: info@ftb.com.ua
www.ftbtranslation.com

Я, **Скок Віта Олександрівна**, перекладач, зробила цей переклад з англійської мови на українську мову, який відповідає справжності оригіналу, що і підтверджую своїм підписом.

Підпис: 

I, **Vita Oleksandrivna Skok**, the translator, hereby certify that this is true and accurate translation of the attached document from English into Ukrainian in witness whereof I hereunto set my hand.

Signature: */signature/*

16.04.2024

/Round seal: Ukraine, Kyiv region, Brovary city, Sole Proprietor Vita Oleksandrivna Skok, Identification number 3069019007/

