

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 17 мая 2020 г.
№ N028974

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тамифлю, 75 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Осельтамивир

2.2 Качественный и количественный состав

Одна капсула содержит

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

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение гриппа

Препарат Тамифлю показан для лечения взрослых и детей, включая доношенных новорожденных, у которых наблюдаются характерные симптомы гриппа во время вспышки гриппа. Доказано, что препарат обеспечивает терапевтический эффект, если лечение начинается в течение первых двух дней с момента появления симптомов.

Профилактика гриппа

- постконтактная профилактика у детей старше 1 года и старше после контакта с больным с подтвержденным клиническим диагнозом гриппа во время вспышки заболевания.
- соответствующий порядок применения Тамифлю для профилактики гриппа определяется в каждом конкретном случае, исходя из конкретных обстоятельств и характеристик популяции, требующей профилактической защиты. В исключительных случаях (например, если имеет место несовпадение циркулирующего штамма вируса и штамма, содержащегося в вакцине, или в случае пандемии) можно рассмотреть возможность назначения сезонной профилактики некоторым детям в возрасте от 1 года и старше.
- препарат Тамифлю показан для постконтактной профилактики гриппа у детей в возрасте до 1 года во время вспышки пандемии гриппа (см. пункт 5.2).

Препарат Тамифлю не является заменой вакцинации.

Применение противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа должно проводиться на основании официальных рекомендаций. Решение об использовании осельтамивира для лечения и профилактики гриппа должно приниматься с учетом известных характеристик циркулирующих штаммов вируса, имеющейся информации о лекарственной чувствительности для каждого сезона и влияния, оказываемом заболеванием в различных географических регионах и популяциях пациентов (см. пункт 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослым и детям, которые по каким-либо причинам не могут глотать капсулы, или которым требуется меньшие дозы препарата, рекомендуется приём препарата Тамифлю в виде суспензии для приема внутрь (6 мг/мл) (см. пункт 6.6 «Экстемпоральное приготовление суспензии»).

Взрослые и подростки в возрасте 13 лет и старше

Лечение: Рекомендуемая пероральная доза осельтамивира для взрослых и подростков (13-17 лет): 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 5 дней
>40 кг	75 мг два раза в сутки

Лечение следует начинать как можно быстрее в течение первых двух дней после возникновения симптомов гриппа.

Постконтактная профилактика: Рекомендуемая профилактическая доза после близкого контакта с больным гриппом для взрослых и подростков (13-17 лет): 75 мг осельтамивира один раз в сутки в течение 10 дней.

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 10 дней
>40 кг	75 мг один раз в сутки

Лечение следует начинать как можно быстрее в течение первых двух дней после контакта с заболевшим.

Профилактика во время эпидемии гриппа: Рекомендуемая профилактическая доза во время вспышек гриппа: 75 мг осельтамивира один раз в сутки в течение максимум 6 недель.

Дети

Дети в возрасте 1-12 лет

Для лечения и профилактики детей в возрасте от 1 года и старше могут использоваться капсулы Тамифлю 75 мг и суспензия для приема внутрь (6 мг/мл) (см. пункт 6.6 «Экстемпоральное приготовление суспензии»).

Лечение: Для лечения детей младшего и среднего возраста (от 1 года и старше) рекомендуется использовать следующие режимы дозирования в зависимости от веса ребенка:

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 5 дней
10 - 15 кг	30 мг два раза в сутки
от >15 кг до 23 кг	45 мг два раза в сутки
от >23 кг до 40 кг	60 мг два раза в сутки
>40 кг	75 мг два раза в сутки

Лечение следует начинать как можно быстрее в течение первых двух дней после возникновения симптомов гриппа.

Постконтактная профилактика: Рекомендуемая доза препарата Тамифлю после контакта с больным:

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 10 дней
10 - 15 кг	30 мг один раз в сутки
от >15 кг до 23 кг	45 мг один раз в сутки
от >23 кг до 40 кг	60 мг один раз в сутки
>40 кг	75 мг один раз в сутки

Профилактика во время эпидемии гриппа: Исследования профилактического применения препарата во время эпидемии гриппа у детей в возрасте до 12 лет не проводились.

Младенцы в возрасте 0 – 12 месяцев

Лечение: Рекомендуемая доза для лечения младенцев в возрасте 0-12 месяцев: 3 мг/кг два раза в сутки. Рекомендации по дозированию основаны на результатах исследований фармакокинетики и безопасности осельтамивира, согласно которым доза 3 мг/кг у детей указанного возраста позволяет получить такие концентрации пролекарства и активного метаболита в плазме, которые, предположительно, являются клинически эффективными и обеспечивают профиль безопасности, сравнимый с профилем, наблюдаемым у детей и подростков более старшего возраста (см. пункт 5.2). Для лечения младенцев в возрасте 0-12 месяцев рекомендуется использовать следующий режим дозирования:

Масса тела*	Рекомендуемая доза в течение 5 дней
3 кг	9 мг два раза в сутки
4 кг	12 мг два раза в сутки
5 кг	15 мг два раза в сутки
6 кг	18 мг два раза в сутки
7 кг	21 мг два раза в сутки
8 кг	24 мг два раза в сутки
9 кг	27 мг два раза в сутки
10 кг	30 мг два раза в сутки

* Данная таблица может не содержать все возможные варианты массы тела для указанной популяции. Для всех пациентов во возрасте до 1 года доза должна определяться исходя из соотношения 3 мг/кг массы тела.

Лечение следует начинать как можно быстрее в течение первых двух дней после возникновения симптомов гриппа.

Рекомендации, приведенные выше, не применимы для недоношенных младенцев (возраст после зачатия <36 недель). Для данной популяции пациентов отсутствует достаточный объем данных, учитывая, что таким детям может потребоваться иной режим дозирования по причине несовершенства физиологических функций.

Постконтактная профилактика: Рекомендуемая профилактическая доза у детей в возрасте до 1 года во время вспышки гриппа: половина суточной дозы, используемой для лечения гриппа. Рекомендации по дозированию основана на клинических данных, полученных у младенцев в возрасте 0-12 месяцев, детей старше 1 года и взрослых, согласно которым профилактическая доза, эквивалентная половине суточной дозы, используемой для лечения гриппа, является клинически эффективной для профилактики

гриппа. Для младенцев в возрасте 0-12 месяцев рекомендуется профилактический режим дозирования, из расчета массы тела ребенка:

Возраст	Рекомендуемая доза в течение 10 дней
0 - 12 месяцев	3 мг/кг один раз в сутки

Рекомендации, приведенные выше, не применимы для недоношенных младенцев (возраст после зачатия <36 недель). Для данной популяции пациентов отсутствует достаточный объем данных, учитывая, что таким детям может потребоваться иной режим дозирования по причине несовершенства физиологических функций.

Профилактика во время эпидемии гриппа: Исследования профилактического применения препарата во время эпидемии гриппа у детей в возрасте 0-12 месяцев не проводились.

Инструкции по разовому приготовлению суспензии приведены в пункте 6.6.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Коррекция дозы препарата при лечении и профилактике гриппа у пациентов с нарушением функции печени не требуется. Исследования с участием пациентов детского возраста с печеночной недостаточностью не проводились.

Почечная недостаточность

Лечение гриппа: Для взрослых и подростков (13-17 лет) с почечной недостаточностью средней и высокой степенью тяжести рекомендуется снижение дозы препарата. В следующей таблице приведены рекомендации по коррекции дозы у данных пациентов.

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза (лечение)
>60 (мл/мин)	75 мг два раза в сутки
>30 - 60 (мл/мин)	30 мг (суспензия) два раза в сутки
>10 - 30 (мл/мин)	30 мг (суспензия) один раз в сутки
≤10 (мл/мин)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)
Пациенты, получающие гемодиализ	30 мг после каждого сеанса гемодиализа
Пациенты, получающие перитонеальный диализ*	30 мг (суспензия) – разовая доза

* Данные получены в исследованиях с участием пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД); ожидается, что клиренс осельтамивира карбоксилата повышается при использовании режима автоматического перитонеального диализа (АПД). Режим терапии можно менять с ХАПД на АПД, если это необходимо по мнению нефролога.

Профилактика гриппа: в следующей таблице содержатся рекомендации по коррекции дозы препарата при профилактике гриппа у взрослых и подростков (13-17 лет) со средней и тяжелой почечной недостаточностью.

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза (профилактика)
>60 (мл/мин)	75 мг два раза в сутки
>30 - 60 (мл/мин)	30 мг (суспензия) один раз в сутки
>10 - 30 (мл/мин)	30 мг (суспензия) через день
≤10 (мл/мин)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)
Пациенты, получающие гемодиализ	30 мг после каждого второго сеанса гемодиализа
Пациенты, получающие перитонеальный диализ*	30 мг (суспензия) один раз в неделю

* Данные получены в исследованиях с участием пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД); ожидается, что клиренс

осельтамивира карбоксилата повышается при использовании режима автоматического перитонеального диализа (АПД). Режим терапии можно менять с ХАПД на АПД, если это необходимо по мнению нефролога.

Существует недостаточно клинических данных по применению препарата Тамифлю у младенцев и детей младшего возраста (до 12 лет) с почечной недостаточностью. Рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Пожилые

Коррекция дозы не требуется за исключением случаев, когда у пациента имеются признаки умеренной или тяжелой степени почечной недостаточности.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение: взрослым рекомендуемая доза составляет 75 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней (см. пункты 4.4, 4.8 и 5.1). Лечение следует начать как можно быстрее в течение первых двух дней после возникновения симптомов гриппа.

Сезонная профилактика: у пациентов с ослабленным иммунитетом оценивалась долговременная сезонная профилактика продолжительностью до 12 недель (см. пункты 4.4, 4.8 и 5.1).

Способ применения

Препарат предназначен для приема внутрь.

Пациентам, которые не могут проглотить капсулу, можно назначать соответствующие дозы Тамифлю в виде суспензии для приема внутрь (6 мг/мл) (см. пункт 6.6 «Экстемпоральное приготовление суспензии»).

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к осельтамивиру или любому вспомогательному веществу, указанному в пункте 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Осельтамивир эффективен только в отношении заболевания, вызванного вирусом гриппа.

Данные об эффективности осельтамивира в терапии заболеваний, вызванных иными агентами, отсутствуют (см. пункт 5.1).

Применение препарата Тамифлю не является заменой вакцинации. Использование препарата Тамифлю не должно влиять на оценку пациентов при проведении ежегодной вакцинации против гриппа. Защита от гриппа длится только до тех пор, пока применяется препарат Тамифлю. Препарат следует использовать только для лечения и профилактики гриппа и только в случае, если достоверные эпидемиологические данные указывают на то, что вирус гриппа циркулирует в общей популяции. Чувствительность циркулирующих штаммов вируса гриппа к осельтамивиру может сильно варьировать (см. пункт 5.1). Таким образом, при назначении препарата необходимо учитывать самую последнюю доступную информацию о чувствительности циркулирующего вируса к осельтамивиру.

Тяжелые сопутствующие заболевания

Данные о безопасности и эффективности применения осельтамивира у пациентов с достаточно тяжелым сопутствующим заболеванием или нестабильным состоянием, предполагающим госпитализацию, отсутствуют.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Эффективность осельтамивира при лечении или профилактике гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом четко не установлена. Однако у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом лечение гриппа следует проводить на протяжении 10 дней, так как исследований применения препарата при менее продолжительном курсе терапии не проводилось (см. пункт 5.1).

Заболевания сердца и органов дыхания

Эффективность осельтамивира при лечении или профилактике гриппа у пациентов с хроническими заболеваниями сердца и/или органов дыхания не установлена. В данной популяции пациентов частота возникновения осложнений была сопоставима с таковой в группе лечения осельтамивиром и в группе плацебо (см. пункт 5.1).

Дети

Данные для определения дозы у недоношенных детей (постконцептуальный возраст <36 недель) отсутствуют.

Тяжелая почечная недостаточность

У взрослых пациентов и подростков (13-17 лет) с тяжелой степенью почечной недостаточности при лечении и профилактике гриппа рекомендуется коррекция дозы. Клинических данных для коррекции дозы у младенцев и детей (в возрасте от 1 года и старше) с почечной недостаточностью недостаточно, поэтому определить режим дозирования для данной категории пациентов не представляется возможным (см. пункты 4.2 и 5.2).

Психоневрологические нарушения

У пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших препарат Тамифлю, были зарегистрированы психоневрологические нарушения. Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших препарат Тамифлю. Следует тщательно мониторировать пациентов на предмет изменений в поведении, риск и польза продолжения терапии должны быть оценены для каждого пациента индивидуально (см. пункт 4.8).

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические свойства осельтамивира, такие как его низкая степень связывания с белками и метаболизм, не зависящий от изофермента CYP450 и системы глюкуронидаз (см. пункт 5.2), не дают оснований предполагать наличие клинически значимых взаимодействий по указанным механизмам.

Пробенецид

Коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Одновременное применение с пробенецидом, мощным ингибитором анионной канальцевой секреции в почках, приводит к ~2-кратному увеличению экспозиции активного метаболита осельтамивира.

Амоксициллин

Кинетическое взаимодействие осельтамивира и амоксициллина (выводящегося тем же путем, что и осельтамивир) отсутствует. Предполагается, что конкуренция осельтамивира за выведение почками слабая.

Почечная экскреция

Маловероятны клинически значимые межлекарственные взаимодействия, связанные с конкуренцией за канальцевую секрецию, принимая во внимание резерв безопасности для большинства подобных препаратов, пути выведения активного метаболита осельтамивира (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция), а также выводящую способность каждого из путей. Однако, применять осельтамивир в комбинации с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон (например, хлорпропамид, метотрексат, бутадиион), необходимо с осторожностью.

Дополнительная информация

Не обнаружено фармакокинетических взаимодействий между осельтамивиром или его основным метаболитом при одновременном приеме с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином, антацидными средствами (магния и алюминия гидроксид, кальция карбонат), римантадином или варфарином (у пациентов, стабильных на варфарине, не инфицированных вирусом гриппа).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Заболевание гриппом связано с неблагоприятным течением беременности, может вызывать аномалии развития плода, а также является риском развития серьезных врожденных пороков, в том числе пороков сердца. Большое количество данных о применении осельтамивира у беременных женщин в период пострегистрационного применения и наблюдательных исследований (более 1000 пациентов в первом триместре беременности) не указывает на наличие фето/неонатальную токсичности осельтамивира и влияния на риск пороков развития.

Однако в одном наблюдательном исследовании результаты оценки риска развития тяжелых врожденных пороков сердца, диагностированных в течение 12 месяцев после рождения, не были однозначными, хотя общий риск пороков развития и не был повышен. В данном исследовании частота развития тяжелых врожденных пороков сердца после применения осельтамивира в первом триместре беременности составляла 1.76% (7 младенцев из 397 беременностей) по сравнению с 1.01% в общей популяции в отсутствие осельтамивира (отношение рисков 1.75, 95% доверительный интервал 0.51 до 5.98). Клиническое значение данного результата до конца не ясно, так как исследование имело ограниченную мощность. Кроме того, исследование было недостаточно объемным, чтобы провести достоверную оценку отдельных категорий тяжелых пороков развития; при этом данные у женщин, принимавших и не принимавших осельтамивир, не могли быть полностью сопоставимы, независимо от того, болели ли они гриппом или нет.

Исследования на животных не указывают на репродуктивную токсичность осельтамивира (см. пункт 5.3).

Применение препарата Тамифлю при беременности возможно в случае необходимости и после оценки имеющейся информации о безопасности и преимуществ терапии (информацию о применении препарата у беременных женщин см. в пункте 5.1 «Лечение гриппа у беременных женщин»), а также патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа.

Кормление грудью

Осельтамивир и активный метаболит проникают в молоко лактирующих крыс. Данные по экскреции осельтамивира с грудным молоком у человека и применению осельтамивира кормящими женщинами ограничены. Ограниченные данные показывают, что осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко, создавая субтерапевтические концентрации в крови младенца. При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать имеющиеся сопутствующие заболевания и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа. В период грудного вскармливания осельтамивир применяют только в случае, если явные ожидаемые преимущества лечения для кормящей матери превышают риски для ребенка.

Фертильность

Доклинические данные не указывают на влияние препарата Тамифлю на фертильность мужчин или женщин (см. пункт 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Тамифлю не оказывает влияния на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Тамифлю основан на данных 6049 взрослых пациентов/подростков и 1473 детей, инфицированных вирусом гриппа, получавших препарат Тамифлю или плацебо, а также данных 3990 взрослых пациентов/подростков и 253 детей, получающих препарат Тамифлю или плацебо/не получавших терапии в клинических исследованиях профилактики гриппа. Кроме того, 199 взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом получали препарат Тамифлю для лечения гриппа, и 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (в том числе 18 детей, 10 из которых получали препарат Тамифлю и 8 - плацебо) получали препарат Тамифлю или плацебо для профилактики гриппа.

У взрослых пациентов/подростков наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в ходе клинических исследований лечения гриппа были тошнота и рвота, а в ходе исследований профилактики - тошнота. Большинство указанных НР были зарегистрированы однократно в первый или второй день терапии и спонтанно разрешались в течение последующих 1-2 дней. У детей наиболее частой НР была рвота. У большинства пациентов данные НР не приводили к отмене терапии препаратом Тамифлю.

Серьезные НР, перечисленные ниже, редко отмечались в пострегистрационный период: анафилактические и анафилактоидные реакции, нарушения со стороны печени (фульминантный гепатит, нарушение функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, желудочно-кишечное кровотечение и нарушения со стороны нервной системы и психики (см. пункт 4.4).

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$). Соответствующая категория присваивается нежелательным реакциям на основании объединенного анализа клинических исследований.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков:

В таблице 1 представлены наиболее частые НР, наблюдавшиеся при приеме рекомендованной дозы препарата Тамифлю в исследованиях по профилактике и лечению гриппа у взрослых и подростков (75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней для лечения и 75 мг 1 раз в сутки до 6 недель для профилактики).

В исследованиях по профилактике гриппа профиль безопасности у пациентов, получавших рекомендованную дозу препарата Тамифлю (75 мг 1 раз в сутки до 6 недель), качественно не отличался от такового в исследованиях по лечению гриппа, несмотря на более длительный прием препарата.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований по профилактике и лечению гриппа препаратом Тамифлю у взрослых пациентов и подростков или в пострегистрационный период

Класс систем органов (КСО)	Нежелательные реакции согласно частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Бронхит, <i>Herpes simplex</i> , назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит		

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
Психические нарушения				Беспокойство, аномальное поведение, тревожность, спутанность сознания, бред, делирий, галлюцинации, ночные кошмары, причинение себе телесного повреждения
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Бессонница	Изменение сознания, судороги	
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушение зрения
Нарушения со стороны сердца			Аритмия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, боль в горле, ринорея		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота, боль в животе (включая боль в верхней части живота), диспепсия		Желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» ферментов	Фульминантный гепатит, печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и			Экзема, дерматит, сыпь, крапивница	Ангионевротический отек, мультиформная

подкожных тканей				эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, головокружение (включая вертиго), утомляемость, лихорадка, боль в конечностях		

Лечение и профилактика гриппа у детей:

В клинических исследованиях применения осельтамивира при лечении гриппа приняли участие 1473 ребенка (включая здоровых детей без сопутствующих заболеваний в возрасте от 1 до 12 лет и детей с астмой в возрасте от 6 до 12 лет). Из них 851 ребенок получал терапию осельтамивиром в виде суспензии. В общей сложности 158 детей получали рекомендованную дозу препарата Тамифлю 1 раз в сутки в исследованиях постконтактной профилактики в домашних условиях (n=99), в 6-недельных исследованиях сезонной профилактики (n=49) и 12-недельных исследованиях сезонной профилактики у пациентов с ослабленным иммунитетом (n=10).

В таблице 2 представлены наиболее частые НР, о которых сообщалось в ходе клинических исследований с участием детей.

Таблица 2. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований по профилактике и лечению гриппа препаратом Тамифлю у детей (доза от 30 мг до 75 мг в зависимости от возраста/веса)

Класс систем органов (КСО)	Нежелательные реакции согласно частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Иногда	Редко
Инфекции и инвазии		Средний отит		
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения и боль)		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Боль в ухе	Нарушения со стороны барабанной перепонки	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, заложенность носа	Ринорея		
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота	Боль в животе (включая боль в верхней части живота), диспепсия, тошнота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Дерматит (включая аллергический и атопический дерматит)	

Описание некоторых нежелательных реакций

Нарушения со стороны нервной системы и психики

Грипп может ассоциироваться с различными неврологическими симптомами и изменениями поведения, включая такие симптомы, как галлюцинации, делирий и аномальное поведение, в некоторых случаях приводящие к летальному исходу. Данные явления могут возникать как на фоне развития энцефалопатии или энцефалита, так и отдельно, без явного тяжелого заболевания.

В пострегистрационный период у пациентов, получавших препарат Тамифлю для лечения гриппа, отмечались судороги и делирий (включая нарушение сознания, спутанность сознания, аномальное поведение, бред, галлюцинации, беспокойство, тревожность, ночные кошмары). В редких случаях НР сопровождалась нанесением себе увечий или приводили к летальному исходу. Данные явления были зарегистрированы в основном среди детей и подростков, часто имели внезапное начало и быстрое разрешение. Роль препарата Тамифлю в развитии данных явлений неизвестна. Указанные психоневрологические нарушения также были зарегистрированы у пациентов с гриппом, не получавших препарат Тамифлю.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, включая гепатит и повышение активности «печеночных» ферментов, отмечались у пациентов с гриппоподобным заболеванием. Указанные явления также включали фульминантный гепатит/печеночную недостаточность.

Прочие особые популяции пациентов

Дети (до 1 года)

В двух исследованиях фармакокинетики, фармакодинамики и профиля безопасности осельтамивира, в которых принимали участие 135 детей в возрасте до 1 года с гриппом, профиль безопасности препарата был сопоставим в различных возрастных группах. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями при этом были рвота, диарея и пеленочный дерматит (см. пункт «Фармакологические свойства», подпункт «Фармакокинетика»). Данных по недоношенным детям недостаточно.

Данные о безопасности применения осельтамивира при лечении у детей в возрасте до 1 года получены в результате проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований (включали более 2400 детей данного возраста), изучения эпидемиологических баз данных и опыта пострегистрационного наблюдения. Профиль безопасности у детей до 1 года сопоставим с известным профилем безопасности у детей в возрасте 1 года и старше.

Пожилые пациенты и пациенты с хронической сердечной и/или дыхательной недостаточностью

Популяция, включенная в исследования по лечению гриппа, состояла из взрослых/подростков без сопутствующих заболеваний и пациентов группы риска (с риском развития осложнений гриппа, например, популяция пожилых пациентов и пациентов с хронической сердечной или дыхательной недостаточностью). В целом профиль безопасности препарата у пациентов группы риска был сопоставим с таковым у взрослых/подростков без сопутствующих заболеваний.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

В двойном слепом исследовании с участием 199 взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом (которые отвечали критериям оценки безопасности) были рандомизированы для получения препарата Тамифлю для лечения гриппа на протяжении 10 дней: 98 пациентов получали стандартную дозу (75 мг 2 раза в сутки) и 101 пациент получил двойную дозу (150 мг 2 раза в сутки). Профиль безопасности препарата в данном исследовании был сопоставим с таковым в предыдущих клинических исследованиях, в которых препарат Тамифлю применялся для лечения пациентов с нормальным иммунитетом (здоровые пациенты или пациенты из группы риска, например, с дыхательной и/или сердечной недостаточностью). Соотношение пациентов, у которых отмечались нежелательные явления, было ниже в группе стандартной дозы по сравнению с группой двойной дозы (49.0% и 59.4%, соответственно) (см. пункт 5.1).

В ходе 12-недельного исследования профилактики гриппа у 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей в возрасте от 1 до 12 лет и старше) профиль безопасности в группе осельтамивира (238 пациентов) был сопоставим с профилем безопасности ранее наблюдавшимся в других клинических исследованиях по профилактике.

Дети с бронхиальной астмой

Профиль нежелательных реакций у детей с бронхиальной астмой был сопоставим с таковым у детей без сопутствующих заболеваний.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза – риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам

рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Большинство случаев передозировки, о которых сообщалось в ходе клинических исследований и в период пострегистрационного применения препарата Тамифлю не сопровождалось какими-либо нежелательными явлениями.

Нежелательные реакции в случаях передозировки были аналогичны и сопоставимы по частоте возникновения с НР, наблюдавшимися при применении препарата в терапевтических дозах, перечисленными в пункте 4.8 «Нежелательные реакции».

Специфический антидот неизвестен.

Передозировка у детей

У детей случаи передозировки наблюдались более часто, чем у взрослых и подростков. Необходимо с особой осторожностью подходить к приготовлению суспензии Тамифлю для приема внутрь и при применении препарата для лечения и профилактики гриппа у детей (см. информацию в пункте 6.6 «Экстемпоральное приготовление суспензии»).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные средства прямого действия. Ингибиторы нейраминидазы. Осельтамивир.

Код АТХ J05AH02

Осельтамивира фосфат является про-лекарством активного метаболита (осельтамивира карбоксилата). Активный метаболит является селективным ингибитором ферментов нейраминидазы вируса, гликопротеиновых ферментов, находящихся на поверхности вириона. Активность вирусного фермента нейраминидазы важна для освобождения образованных вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшего распространения вируса в организме.

Осельтамивира карбоксилат *in vitro* ингибирует нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Осельтамивира фосфат ингибирует рост вируса гриппа и подавляет его репликацию *in vitro*. Пероральный прием осельтамивира ингибирует репликацию и патогенность *in vivo* вирусов гриппа А и В в испытаниях моделей гриппа на животных, при дозах аналогичных приему человеком 75 мг два раза в день.

Противовирусная активность осельтамивира в отношении гриппа А и В была подтверждена экспериментальными исследованиями с провокационными пробами у здоровых добровольцев.

Значение медианы ингибирующей концентрации (IC₅₀) осельтамивира в отношении фермента нейраминидазы для клинически изолированного гриппа А колебалось от 0.1 нМ до 1.3 нМ, для гриппа В было 2.6 нМ. В опубликованных результатах исследований сообщалось о более высоких значениях IC₅₀ для гриппа В – вплоть до 8.5 нМ.

Клинические исследования

Лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа

Применение препарата Тамифлю в данном показании изучалось в клинических исследованиях естественных случаев гриппа, с преобладанием вирусом гриппа типа А.

Осельтамивир эффективен только при заболеваниях, вызванных вирусом гриппа. Поэтому данные статистического анализа представлены только для пациентов, инфицированных вирусом гриппа. В исследуемой популяции, включающей пациентов с положительными и отрицательными результатами обратной-транскриптазной полимеразной цепной реакции на РНК вируса гриппа (ИТТ), первичная эффективность снижалась пропорционально числу пациентов с отрицательным результатом определения вируса гриппа. Во всей популяции, получающей лечение, инфицирование вирусом гриппа подтверждено у 67% (от 46% до 74%) рекрутированных пациентов. Из пациентов старшего возраста наличие вируса гриппа было лабораторно подтверждено у 64%, из всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью и/или респираторными заболеваниями наличие вируса гриппа было лабораторно подтверждено у 62%. Во все клинические исследования III фазы были включены пациенты только в период циркуляции вируса гриппа в данном регионе.

Взрослые и подростки в возрасте 13 лет и старше: в исследования были включены пациенты, которые сообщали о симптомах заболевания в последние 36 часов, с лихорадкой ≥ 37.8 °C, сопровождающейся хотя бы одним респираторным симптомом (кашель, назальные симптомы, боль в горле) и, хотя бы одним системным симптомом (боль в мышцах, озноб/потливость, недомогание, слабость или головная боль). В объединенном анализе всех взрослых и подростков, с положительным результатом определения вируса гриппа (n=2413), получавших осельтамивир в дозе 75 мг два раза в день в течение 5 дней наблюдалось укорочение средней продолжительности заболевания на один день по сравнению с группой плацебо, с 5.2 дня (95% ДИ 4.9-5.5 дня) до 4.2 дня (95% ДИ 4.0-4.4 дня; $p \leq 0.0001$).

Доля пациентов, у которых возникли осложнения со стороны нижних дыхательных путей, требующие лечения антибактериальными препаратами (в основном бронхит), уменьшилась с 12.7% (135/1063) в группе плацебо до 8.6% (116/1350) у пациентов, получавших лечение осельтамивиром ($p=0.0012$).

Лечение гриппа в популяциях высокого риска: средняя продолжительность гриппа у пожилых субъектов (≥ 65 лет) и у пациентов с хроническим заболеванием сердца и/или дыхательных путей, получавших осельтамивир 75 мг два раза в день в течение 5 дней, существенно не уменьшилась. В группе лечения осельтамивиром продолжительность лихорадки уменьшилась на один день. У пожилых пациентов, с положительным результатом определения вируса гриппа, под действием осельтамивира существенно уменьшилась частота осложнений со стороны нижних дыхательных путей, требующих лечения антибиотиками (в основном бронхита) с 19% (52/268) в группе плацебо до 12% (29/250) у пациентов, получавших лечение осельтамивиром ($p=0.0156$).

У пациентов с положительным результатом определения вируса гриппа, страдающих хроническими заболеваниями сердца и/или дыхательных путей, комбинированная частота возникновения инфекций нижних дыхательных путей, требующих лечения антибиотиками (главным образом бронхит), в группе плацебо составляла 17% (22/133) и в группе, получавшей осельтамивир – 14% (16/118) ($p=0.5976$).

Лечение гриппа при беременности: контролируемые клинические исследования применения осельтамивира в период беременности не проводились, однако, имеется доказательство преимуществ данного режима дозирования у данной популяции пациентов, основанное на данных пострегистрационного опыта и ретроспективных наблюдательных исследований, демонстрирующих более низкие показатели заболеваемости/смертности. Результаты фармакокинетического анализа указывают на низкую экспозицию активного метаболита, однако коррекция дозы препарата при лечении или профилактике гриппа во время беременности не рекомендуется (см. пункт 5.2 «Фармакокинетика», «Особые популяции»).

Лечение гриппа у детей: в исследовании с участием детей без сопутствующих заболеваний (65% положительных в отношении гриппозной инфекции) в возрасте 1-12

лет (средний возраст 5.3 года), с лихорадкой (≥ 37.8 °C), кашлем или насморком, 67% инфицированных пациентов были заражены вирусом гриппа типа А, 33% – вирусом гриппа типа В. Лечение осельтамивиром, начатое в течение 48 часов после возникновения симптомов заболевания, существенно сокращало время, требующееся на лечение болезни (что определялось как одновременное восстановление нормального состояния здоровья, активности, снижение температуры тела, купирование кашля и насморка) на 1.5 дня (95% ДИ 0.6-2.2 дня; $p < 0.0001$) по сравнению с плацебо. Прием осельтамивира уменьшал частоту развития острого отита с 26.5% (53/200) в группе плацебо до 16% (29/183) в группе осельтамивира ($p = 0.013$).

В другое исследование были включены 334 больных астмой ребенка в возрасте 6-12 лет, из которых 53.6% были позитивны в отношении вируса гриппа. В группе, получавшей осельтамивир, средняя продолжительность заболевания существенно не уменьшилась. На 6 день (последний день лечения) в данной популяции объем форсированного выдоха за 1 секунду увеличивался на 10.8% в группе принимавших осельтамивир, в сравнении с 4.7% в группе плацебо ($p = 0.0148$).

Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) отсрочило необходимость подавать результаты исследований препарата Тамифлю в одной или более подгруппах педиатрической популяции больных гриппом. См. пункт 4.2 для получения информации по применению препарата у детей.

Показание к применению у детей до 1 года основано на экстраполяции данных об эффективности препарата у детей старшего возраста; рекомендованный режим дозирования базируется на данных фармакокинетического моделирования (см. пункт 5.2).

Лечение инфекции гриппа В: в целом, 15% положительной в отношении вируса гриппа популяции были инфицированы вирусом гриппа В; по данным различных исследований - от 1 до 33%. Средняя продолжительность заболевания у пациентов с гриппом В существенно не отличалась между группами лечения в различных исследованиях. Для проведения анализа данные всех 504 пациентов, инфицированных вирусом гриппа В, включенных в исследования, были объединены. Прием осельтамивира приводил к сокращению времени, требуемого для купирования всех симптомов, на 0.7 дня (95% ДИ 0.1-1.6 дня; $p = 0.022$) и продолжительность лихорадки (≥ 37.8 °C), кашля и насморка на один день (95% ДИ 0.4-1.7 дня; $p < 0.001$), по сравнению с плацебо.

Лечение гриппа у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом:

в рандомизированном двойном слепом исследовании по оценке безопасности и действия осельтамивира на развитие резистентного вируса гриппа (первичный анализ) у инфицированных вирусом гриппа взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом принимали участие пациенты (151), подходящие для оценки эффективности осельтамивира (вторичный анализ, не усилен). В исследование были включены пациенты с трансплантатами солидных органов [SOT], пациенты с пересаженными гемопоэтическими стволовыми клетками [HSCT], ВИЧ-положительные пациенты с числом клеток $CD4^+$ < 500 клеток/ mm^3 , пациентов, получающие системную иммуносупрессивную терапию, а также пациенты с гемобластомами. Пациенты были рандомизированы для лечения в течение 96 часов с момента появления симптомов с использованием стандартной дозы (73 пациента) или двойной дозы (78 пациентов) осельтамивира на протяжении 10 дней.

Медиана времени до разрешения симптомов (TTRS) была схожа в группе приема стандартной дозы (103 часа [90 % ДИ 75.4-110.0]) и в группе приема двойной дозы (104 часа [90 % ДИ 65.8-131.0]). Количество пациентов с вторичными инфекциями в группах приема стандартной дозы и двойной дозы было сопоставимо (8.2 % против 5.1 %).

Профилактика гриппа

Эффективность осельтамивира в профилактике гриппа в естественных условиях была продемонстрирована в исследовании после контакта в семьях и двух сезонных

исследованиях профилактики. Во всех исследованиях первым показателем эффективности была частота возникновения лабораторно диагностируемого гриппа. Вирулентность вируса гриппа не прогнозируема и варьирует в пределах региона и от сезона к сезону, поэтому варьирует и количество людей, требующих лечения для предупреждения гриппа (NNT – number needed to treat).

Профилактика после контакта: в одном исследовании у лиц, находившихся в контакте с больными гриппом (12.6% были вакцинированы против гриппа), начинали применение осельтамивира 75 мг один раз в день, в течение двух суток после развития симптомов у больного и продолжали лечение 7 дней. Диагноз гриппа был подтвержден в 163 случаях из 377. Осельтамивир существенно уменьшал частоту клинически выраженного гриппа у лиц, контактировавших с больными с подтвержденной инфекцией гриппа, с 24/200 (12%) в группе плацебо до 2/205 (1%) в группе осельтамивира (92% уменьшение [95% ДИ 6-16, $p \leq 0.0001$]). У лиц, контактировавших с больными с подтвержденной инфекцией гриппа, количество случаев, требующих лечения (NNT – number needed to treat) составляло 10 (95% ДИ 9-12); 16 у всех участников исследования (ITT) (95% ДИ 15-19) вне зависимости от инфекционного статуса источника инфекции.

Эффективность осельтамивира в предупреждении гриппа в естественных условиях продемонстрирована в исследовании профилактики после контакта в семьях, с участием взрослых, подростков и детей в возрасте от 1 до 12 лет, как в качестве источников заражения, так и в качестве контактных лиц. Первичным показателем эффективности данного исследования была частота лабораторно и клинически диагностированного гриппа в семьях. Профилактика осельтамивиром продолжалась 10 дней. Во всей популяции частота лабораторно и клинически диагностированного гриппа в семьях уменьшилась с 20% (27/136) в группе, не получавшей профилактического лечения, до 7% (10/135), в группе, получившей профилактику (62.7% уменьшение [95% ДИ 26.0-81.2; $p=0.0042$]). В семьях с источниками заражения гриппом частота возникновения гриппа уменьшилась с 26% (23/89) в группе, не получавшей профилактическое лечение до 11% (9/84), в группе, получавшей профилактику (58.5% уменьшение [95% ДИ 15.6-79.6; $p=0.0114$]).

В подгруппе детей в возрасте 1-12 лет заметно уменьшилась частота лабораторно и клинически диагностированных случаев гриппа с 19% (21/111) в группе не получавших профилактическое лечение до 7% (7/104) в группе, получавших профилактику (64.4% уменьшение [95% ДИ 15.8-85.0; $p=0.0188$]). Среди детей, которые еще не были заражены в начале исследования, частота лабораторно и клинически диагностированных случаев гриппа уменьшилась с 21% (15/70) в группе не получавших профилактику до 4% (2/47) в группе получавших профилактику (80.1% уменьшение [95% ДИ 22.0-94.9; $p=0.0206$]). В популяции детей NNT составляло 9 (95% ДИ 7-24) для всей популяции исследования в целом (ITT) и 8 (95% ДИ 6, верхняя граница не определяема) в популяции детей, контактировавших с подтвержденными источниками.

Постконтактная профилактика гриппа у младенцев в возрасте до 1 года во время пандемии:

Контролируемых клинических исследований применения препарата для профилактики гриппа во время пандемии с участием детей в возрасте от 0 до 12 месяцев не проводилось. Информацию о моделировании применения препарата см. в пункте 5.2.

Профилактика во время эпидемии гриппа: в объединенном анализе двух исследований, в которых принимали участие невакцинированные и взрослые без сопутствующих заболеваний, было показано, что прием осельтамивира 75 мг один раз в день в течение шести недель во время вспышки гриппа значительно уменьшал частоту развития клинически выраженного гриппа с 25/519 (4.8%) в группе плацебо до 6/520 (1.2%) в группе осельтамивира (76% уменьшение (95% ДИ 1.6-5.7); $p=0.0006$). NNT в этом исследовании составляло 28 (95% ДИ 24-50).

В исследовании, проведенном среди пожилых лиц, проживающих в домах престарелых, где 80% участников получили вакцинацию в период проведения исследования, прием 75 мг осельтамивира один раз в день в течение шести недель существенно уменьшал частоту клинически выраженного гриппа с 12/272 (4.4%) в группе плацебо до 1/276 (0.4%) в группе осельтамивира (92% уменьшение [95% ДИ 1.5-6.6; p=0.0015]). NNT в этом исследовании составляло 25 (95% ДИ 23-62).

Профилактика гриппа у пациентов с иммунодефицитом: двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование сезонной профилактики гриппа проводилось у 475 пациентов с иммунодефицитом (388 пациентов с трансплантацией паренхиматозных органов [195 – плацебо, 193 – осельтамивир], 87 пациентов с трансплантацией стволовых клеток [43 – плацебо, 44 – осельтамивир], пациенты с другими иммунодефицитными состояниями включены не были), в том числе 18 детей в возрасте 1-12 лет. Основным критерием оценки в данном исследовании была частота лабораторно и клинически диагностированного гриппа, подтвержденного в культуре, и/или серологически (4-кратное увеличение титра антител). Частота лабораторно и клинически диагностированного гриппа составила 2.9% (7/238) в группе плацебо и 2.1% (5/237) в группе осельтамивира (95% ДИ 2.3%-4.1%; p=0.772).

Специальных исследований, направленных на оценку снижения риска возможных осложнений, не проводилось.

Резистентность к осельтамивиру

Клинические исследования: риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или выраженной устойчивостью к осельтамивиру был изучен в ходе клинических исследований. Развитие резистентности к осельтамивиру в ходе лечения чаще отмечалось у детей, чем у взрослых, при этом частота возникновения резистентности варьировала от <1% у взрослых и до 18% у младенцев до 1 года. Дети-носители вируса, устойчивого к осельтамивиру, в целом выделяли вирус более длительное время, чем носители вируса, чувствительного к данному препарату. Однако развивавшаяся в ходе лечения устойчивость к осельтамивиру не влияла на эффективность лечения и не вызывала длительного сохранения симптомов гриппа.

В целом, развитие резистентности к осельтамивиру чаще наблюдалось у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших стандартную дозу или двойную дозу осельтамивира в течение 10 дней [14.9 % (10/67) в группе приема стандартной дозы и у 2.8% (2/71) в группе приема двойной дозы], по сравнению с данными из исследований с участием взрослых пациентов без сопутствующих заболеваний, принимавших осельтамивир. Большинство пациентов с развившейся резистентностью были реципиентами трансплантатов (8/10 пациентов в группе приема стандартной дозы и 2/2 пациента в группе приема двойной дозы). Большинство пациентов с резистентным к осельтамивиру вирусом были инфицированы вирусом гриппа типа А и имели длительное вирусовыделение.

Частота развития резистентности к осельтамивиру в клинических исследованиях

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности (%)	
	Фенотипирование*	Гено- и фенотипирование*
Взрослые и подростки	0.88% (21/2377)	0.88% (21/2377)
Дети (1-12 лет)	3.89% (66/1698)	3.89% (66/1698)
Младенцы (<1 года)	18.31% (13/71)	18.31% (13/71)

* Полное генотипирование не было проведено ни в одном из исследований.

Профилактика гриппа

На данный момент отсутствуют доказательства развития лекарственной устойчивости, связываемой с применением препарата Тамифлю в клинических исследованиях постконтактной (7 дней), постконтактной в группах домочадцев (10 дней) и сезонной (42

дня) профилактики гриппа у пациентов с нормальным иммунитетом. В период 12-недельного профилактического применения препарата у пациентов с иммунодефицитом резистентность не наблюдалась.

Клинические данные и данные наблюдений: естественные мутации, ассоциированные со сниженной чувствительностью к осельтамивиру *in vitro* были обнаружены в вирусах гриппа А и В, выделенных у больных, не получавших осельтамивир. Резистентные штаммы, отобранные во время лечения осельтамивиром, были выделены как у пациентов с нормальным иммунитетом, так и у пациентов с иммунодефицитом. У пациентов с иммунодефицитом и детей раннего возраста повышен риск развития устойчивых к осельтамивиру вирусов во время лечения.

Устойчивые к осельтамивиру вирусы, выделенные у пациентов, получавших осельтамивир, и устойчивые к осельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа имели мутации нейраминидазы N1 и N2. Мутации устойчивости имели тенденцию быть специфичными к подтипам вируса. С 2007 года встречающаяся в природе устойчивость, связанная с мутацией H275Y сезонных штаммов H1N1, стала спорадически выявляться. Восприимчивость к осельтамивиру и распространение таких вирусов меняются в зависимости от сезона и местности. В 2008 году H275Y была найдена у >99% циркулирующих штаммов гриппа H1N1 в Европе. В 2009 году грипп H1N1 («свиной грипп») был почти равномерно чувствителен к осельтамивиру, были отмечены только спорадические сообщения об устойчивости, как при лечебном, так и при профилактическом режиме.

5.2 Фармакокинетические свойства

Общая информация

Абсорбция

Осельтамивир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте после перорального приема осельтамивира фосфата (про-лекарства) и в высокой степени превращается в активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) под действием эстераз печени. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита. Концентрации про-лекарства составляют менее 5% от активного метаболита. Концентрации про-лекарства и активного метаболита в плазме пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Распределение

Объем распределения активного метаболита (осельтамивира карбоксилата) у человека приблизительно 23 л – объем, эквивалентный объему внеклеточной жидкости организма. Поскольку активность нейраминидазы имеет внеклеточную природу, то осельтамивира карбоксилат распределяется во всех точках распространения вируса гриппа.

Связь активного метаболита с белками плазмы незначительна (около 3%).

Биотрансформация

Осельтамивир почти полностью трансформируется в осельтамивира карбоксилат эстеразами печени. Исследования *in vitro* демонстрируют, что осельтамивир и активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изоэнзимов цитохрома P450. Исследования *in vivo* не выявили второй фазы конъюгирования каких-либо компонентов.

Элиминация

После всасывания осельтамивир элиминируется главным образом (>90%) путем конверсии в осельтамивира карбоксилат. После достижения пиковой концентрации активный метаболит имеет время полувыведения от 6 до 10 часов. Активный метаболит полностью выделяется через почки. Почечный клиренс (18.8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7.5 л/ч), что показывает, что кроме гломерулярной фильтрации происходит и тубулярная секреция. Менее 20% от принятой внутрь дозы, помеченной радиологически, выделяется с калом.

Особые популяции

Детская популяция

Младенцы до 1 года: Фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность препарата Тамифлю оценивались в двух неконтролируемых открытых исследованиях, включавших инфицированных гриппом детей младше 1 года (n=135). Уровень клиренса активного метаболита, скорректированный по массе тела, снижался у пациентов младше 1 года. Концентрации метаболита также более переменчивы у детей данной возрастной группы. Имеющиеся данные показывают, что дозировка 3 мг/кг у детей 0-12 месяцев позволяет достичь концентрации про-лекарства и активного метаболита, которые предполагают обеспечение эффективности и профиля безопасности, сопоставимых с таковыми у детей более старшего возраста и у взрослых при приеме препарата Тамифлю в рекомендованной дозе (см. пункты 4.1 и 4.2). Репортированные нежелательные реакции были сопоставимы с профилем безопасности у более старших детей.

Нет данных о постконтактной профилактике гриппа у детей младше 1 года. Профилактика во время эпидемии гриппа не изучалась у детей младше 12 лет.

Постконтактная профилактика гриппа у младенцев в возрасте до 1 года во время пандемии:

Результаты моделирования применения препарата в дозировке 3 мг/кг один раз в сутки у младенцев младше 1 года демонстрируют, что экспозиция препарата находится в том же диапазоне, что и при режиме дозирования 75 мг один раз в сутки у взрослых, или превышает его. Экспозиция препарата не превышает экспозицию, наблюдавшуюся при лечении младенцев младше 1 года (3 мг/кг два раза в сутки), и ожидается, что профиль безопасности будет сопоставим (см. пункт 4.8). Клинические исследования по профилактике гриппа у младенцев в возрасте <1 года не проводились.

Младенцы и дети в возрасте от 1 года и старше: Фармакокинетика осельтамивира изучалась в исследованиях фармакокинетики однократной дозы у младенцев, детей и подростков в возрасте от 1 года до 16 лет. Фармакокинетику повторных доз исследовали на небольшом числе детей, которые принимали участие в клиническом исследовании эффективности лекарственного средства. У маленьких детей клиренс про-лекарства и его активного метаболита был выше, чем у взрослых, результатом чего являлась более низкая концентрация при данной дозе в мг/кг. При применении дозы 2 мг/кг достигаемая концентрация осельтамивира карбоксилата была сравнима с концентрацией, получаемой у взрослых после однократного применения дозы 75 мг (приблизительно 1 мг/кг). Фармакокинетика осельтамивира у детей и подростков 12 лет и старше подобна таковой у взрослых.

Пожилые пациенты

Концентрация активного метаболита у пожилых пациентов (в возрасте 65-78 лет) в фазе постоянной концентрации была на 25-35% выше, чем у взрослых в возрастной группе младше 65 лет, которые получали осельтамивир в сравнимых дозах. Периоды полувыведения у пожилых были схожи с таковыми у молодых взрослых. На основании концентрации лекарственного средства и переносимости показано, что пожилым пациентам не требуется коррекции дозы, если нет сопутствующего тяжелого нарушения почечной функции (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) (см. пункт 4.2).

Почечная недостаточность

Применение 100 мг осельтамивира фосфата два раза в день в течение 5 дней у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести продемонстрировало, что концентрация осельтамивира карбоксилата является обратно пропорциональной уменьшению почечной функции. См. дозирование в пункте 4.2.

Печеночная недостаточность

На основании исследования *in vitro* не ожидается существенного повышения концентрации осельтамивира или его активных метаболитов, и это подтверждено в клинических исследованиях у пациентов с печеночной недостаточностью (см. пункт 4.2).

Беременные

Обобщенный популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что режим дозирования препарата Тамифлю, описанный в пункте 4.2, приводит к более низкой концентрации (в среднем на 30% на протяжении всех триместров) активного метаболита при беременности в сравнении с таковой у небеременных женщин. Однако предсказуемая более низкая концентрация превышает ингибирующую концентрацию (ИК95) и находится на терапевтическом уровне для диапазона штаммов вируса гриппа. Кроме того, имеется доказательство пользы данного режима дозирования в данной популяции пациентов, основанное на данных наблюдательных исследований. Таким образом, регулирование дозы при беременности с целью лечения или профилактики гриппа не рекомендуется (см. пункт 4.6 «Фертильность, беременность и лактация»).

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что лечение осельтамивиром взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом (как описано в пункте 4.2) приводит к увеличению подверженности воздействию (до 50 %) активного метаболита при сравнении с взрослыми пациентами с нормальным иммунитетом, имеющими сопоставимые показатели клиренса креатинина. Вследствие широких пределов безопасности активного метаболита коррекция дозы не требуется для взрослых пациентов на основании их статуса как субъектов с ослабленным иммунитетом. Однако для взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом и нарушением функции почек дозы должны быть скорректированы согласно информации в пункте 4.2 «Режим дозирования и способ применения».

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные на основании стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, генотоксичности и хронической токсичности, не выявили особой опасности для человека. Результаты стандартных исследований канцерогенного потенциала, проведенные на грызунах, показали зависимость от дозы тенденцию учащения возникновения некоторых опухолей, которые являются типичными для видов грызунов, вовлеченных в исследование. Сравнивая разрешенные границы концентраций с концентрациями, которые ожидаются при приеме доз, предполагаемых для людей, эти результаты не изменяют соотношение риска и пользы при применении Тамифлю по зарегистрированным показаниям.

В исследованиях по изучению тератогенности осельтамивира в дозе до 1500 мг/кг/сут (на крысах) и до 500 мг/кг/сут (на кроликах) влияния на эмбриофетальное развитие не обнаружено. Исследования влияния препарата в дозе до 1500 мг/кг/сут на фертильность крыс не обнаружили вредного воздействия на репродуктивную функцию животных обоих полов. В исследованиях по изучению антенатального и постнатального периодов развития у крыс при введении осельтамивира в дозе 1500 мг/кг/сут наблюдалось увеличение периода родов: предел безопасности между экспозицией для человека и максимальной не оказывающей эффекта дозой у крыс (500 мг/кг/сут) для осельтамивира выше в 480 раз, а для его активного метаболита - в 44 раза. Экспозиция у плода составляла 15-20% от таковой у матери.

Осельтамивир и активный метаболит проникают в молоко лактирующих крыс. Ограниченные данные указывают на то, что осельтамивир и активный метаболит проникают в грудное молоко человека. По результатам экстраполяции данных, полученных в исследованиях у животных, их количество в грудном молоке может составлять 0.01 мг/сутки и 0.3 мг/сутки, соответственно.

Исследования на морских свинках продемонстрировали потенциал для кожной сенсibilизации. Примерно у 50% протестированных морских свинок при введении максимальных доз активной субстанции осельтамивира наблюдалась сенсibilизация кожи в виде эритемы. Также выявлено обратимое раздражение глаз у кроликов.

В то время как очень высокие пероральные однократные дозы осельтамивира фосфата (максимальная доза 1310 мг/кг) не оказывали влияния на взрослых крыс, данные дозы оказывали токсическое действие на незрелых 7-дневных детенышей крыс, в том числе приводили к гибели животных. Подобные реакции наблюдались при использовании доз от 657 мг/кг и выше. Нежелательных эффектов не наблюдалось при хроническом введении в дозе 500 мг/кг/сут с 7 по 21 день постнатального периода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

крахмал прежелатинизированный

повидон К30

натрия кроскармеллоза

тальк

натрия стеарилфумарат

Состав капсулы:

Корпус:

железа (III) оксид черный E 172

титана диоксид E 171

желатин

Крышечка:

железа (III) оксид красный E 172

железа (III) оксид желтый E 172

титана диоксид E 171

желатин

Чернила синие:

спирт этиловый дегидратированный

шеллак

спирт бутиловый

титана диоксид E171

FDC Синий 2

SDA-3A спирт

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

7 лет

Не применять по истечении срока годности!

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

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

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Утилизация неиспользованного препарата и прочих отходов проводится в соответствии с требованиями национального законодательства.

Экстемпоральное приготовление суспензии

Если порошок Тамифлю для приготовления пероральной суспензии недоступен

Взрослым, подросткам и детям, имеющим трудности с проглатыванием капсул, а также лицам, которым препарат показан в уменьшенных дозах, рекомендуется использовать препарат Тамифлю в виде суспензии для приема внутрь» 6 мг/мл. Суспензию для приема внутрь (6 мг/мл) можно приготовить из капсул Тамифлю (это может сделать работник аптеки или сам пациент в домашних условиях).

Рекомендуется использовать суспензию, приготовленную в аптеке, нежели в домашних условиях. Подробную информацию о процедуре приготовления суспензии в домашних условиях можно найти в аннотации-вкладыше к капсулам Тамифлю (см. пункт «Приготовление суспензии Тамифлю в домашних условиях»).

Для приготовления суспензии в аптеке или дома необходимо подготовить шприцы надлежащего объема и градуировки. В обоих случаях рекомендуется особым образом отмечать необходимые объемы на шприцах, используемых для приготовления суспензии.

Приготовление суспензии в условиях аптеки

Приготовление суспензии для приема внутрь (6 мг/мл) из капсул

Взрослые, подростки или дети в возрасте старше 1 года, которые не способны проглатывать капсулы целиком

Процедура описывает приготовление суспензии для приема внутрь (6 мг/мл) в количестве, достаточном для 5-дневного курса лечения одного пациента или 10-дневной профилактики.

Фармацевт может приготовить суспензию (6 мг/мл) из капсул Тамифлю 75 мг, используя в качестве консерванта воду, содержащую бензоат натрия в количестве 0.05% (масса/объем).

Прежде всего, необходимо рассчитать общий объем, который необходимо приготовить и выдать пациенту для 5-дневного курса лечения или 10-дневной профилактики. Требуемый общий объем определяется исходя из массы тела пациента в соответствии с рекомендациями, приведенными в нижеприведенной таблице. Для того, чтобы пациент мог точно отмерять объем доз (максимальное количество доз: 10; по 2 дозы в сутки для 5-дневного курса лечения), при приготовлении суспензии следует учитывать значения, указанные в столбце «с учетом потери при измерении».

Объем суспензии (6 мг/мл), приготавливаемой в аптеке исходя из массы тела пациента

Масса тела (кг)	Общий объем, необходимый для приготовления суспензии, исходя из массы тела пациента (мл) Без учета потери при измерении	Общий объем, необходимый для приготовления суспензии, исходя из массы тела пациента (мл) С учетом потери при измерении
10 - 15 кг	50 мл	60 мл или 75 мл*
от > 15 до 23 кг	75 мл	90 мл или 100 мл*
от > 23 до 40 до	100 мл	125 мл
> 40 кг	125 мл	137.5 мл (или 150 мл)*

* В зависимости от дозировки капсулы.

Далее следует определить количество капсул и количество растворителя (воды, содержащей в качестве консерванта 0.05% (масса/объем) бензоата натрия), которое необходимо для приготовления общего объема (высчитанного на основе вышеприведенной таблицы) суспензии (6 мг/мл) на основании следующей таблицы:

Количество капсул и объем растворителя, которые требуются для приготовления общего объема суспензии (6 мг/мл)

Общий объем, необходимый для приготовления суспензии	Необходимое количество капсул Тамифлю (75 мг осельтамивира)	Необходимый объем растворителя
75 мл	6 капсул (450 мг)	74 мл
100 мл	8 капсул (600 мг)	98.5 мл
125 мл	10 капсул (750 мг)	123.5 мл
137.5 мл	11 капсул (825 мг)	136 мл

Далее необходимо следовать процедуре приготовления суспензии Тамифлю (6 мг/мл) из капсул:

1. Добавить указанное выше количество воды, содержащей в качестве консерванта 0.05% (масса/объем) бензоата натрия, в стеклянный мерный стакан.
2. Открыть необходимое количество капсул Тамифлю и высыпать содержимое каждой капсулы в воду, находящуюся в стеклянном мерном стакане.
3. С помощью подходящего устройства для размешивания, размешать порошок из капсул в воде в течение 2 минут.
(Примечание: Активное вещество препарата, осельтамивира фосфат, легко растворяется в воде. Суспензию образуют некоторые нерастворимые вспомогательные вещества, входящие в состав капсул Тамифлю).
4. Перелить суспензию в бутылку из желтого стекла или желтого полиэтилентерефталата (ПЭТ). Во избежание пролива жидкости можно использовать воронку.
5. Закрыть бутылку колпачком с защитой от вскрытия детьми.
6. Наклеить на бутылку этикетку с надписью: «Перед использованием осторожно взболтать».
(Примечание: Перед использованием необходимо осторожно взболтать суспензию в бутылке для снижения риска попадания в суспензию воздуха).
7. Известить родителя или опекуна о том, что после окончания всего курса лечения необходимо выбросить оставшийся раствор. Эту информацию рекомендуется добавить в виде дополнительной этикетки на бутылке или в виде информации на аптечной этикетке.
8. Наклеить на бутылку этикетку со сроком годности в соответствии с условиями хранения (см. пункт 6.3).

Наклеить на бутылку аптечную этикетку, на которой написано имя пациента, инструкции о дозировании, срок годности, название лекарственного препарата и другая необходимая информация, которая согласована с местными инструкциями. Инструкции по дозированию приведены в следующей таблице.

Инструкция по дозировке суспензии Тамифлю, приготовленной в аптеке из капсул, для детей в возрасте 1 года или более старшего возраста

Масса тела (кг)	Доза (мг)	Объем дозы 6 мг/мл	Терапевтическая доза (в течение 5 дней)	Профилактическая доза (в течение 10 дней)
10 - 15 кг	30 мг	5 мл	5 мл два раза в сутки	5 мл один раз в сутки
от >15 до 23 кг	45 мг	7.5 мл	7.5 мл два раза в сутки	7.5 мл один раз в сутки
от >23 до 40 до	60 мг	10 мл	10 мл два раза в сутки	10 мл один раз в сутки
>40 кг	75 мг	12.5 мл	12.5 мл два раза в сутки	12.5 мл один раз в сутки

Выдать суспензию вместе со специальным градуированным шприцом, предназначенным для отмеривания маленьких количеств суспензии. Если возможно, то для каждого пациента сделать отметку на шприце, соответствующую подходящей дозе.

Для того, чтобы скрыть горький вкус растворителя, опекун должен смешать необходимую дозу в равноценном количестве сладкого жидкого продукта питания, такого как сахарная вода, шоколадный сироп, вишнёвый сироп, соусы для десертов (например, карамельным или со вкусом сливочной помадки).

Дети в возрасте до 1 года

Данная процедура описывает приготовление суспензии (6 мг/мл) в количестве, достаточном для 5-дневного курса лечения или 10-дневной профилактики одному пациенту.

Фармацевт может приготовить суспензию (6 мг/мл) из капсул Тамифлю 75 мг, используя в качестве консерванта воду, содержащую бензоат натрия в количестве 0.05% (масса/объем).

Прежде всего необходимо рассчитать общий объем, который необходимо приготовить и выдать каждому пациенту. Требуемый общий объем определяется исходя из массы тела пациента в соответствии с нижеприведенной таблицей. Для того, чтобы пациент мог точно отмерять объем доз (максимальное количество доз: 10; по 2 дозы в сутки для 5-дневного курса лечения), при приготовлении суспензии следует учитывать значения, указанные в столбце «с учетом потери при измерении».

Объем суспензии (6 мг/мл), приготавливаемой в аптеке исходя из массы тела пациента

Масса тела (кг)	Общий объем, необходимый для приготовления суспензии, исходя из массы тела пациента (мл) Без учета потери при измерении	Общий объем, необходимый для приготовления суспензии, исходя из массы тела пациента (мл) С учетом потери при измерении
≤7 кг	до 40 мл	50 мл
от >7 до 10 кг	50 мл	60 мл или 75 мл*

* В зависимости от дозировки капсулы.

Далее следует определить количество капсул и количество растворителя (воды, содержащей в качестве консерванта 0.05% (масса/объем) бензоата натрия), которое необходимо для приготовления общего объема (вычисленного на основе вышеприведенной таблицы) суспензии (6 мг/мл) на основании следующей таблицы:

Количество капсул и объём растворителя, которые требуются для приготовления общего объёма суспензии (6 мг/мл)

Общий объем, необходимый для приготовления суспензии	Необходимое количество капсул Тамифлю (75 мг осельтамивира)	Необходимый объем растворителя
50 мл	4 капсулы (300 мг)	49.5 мл
75 мл	6 капсул (450 мг)	74 мл

Далее необходимо следовать процедуре приготовления суспензии Тамифлю (6 мг/мл) из капсул:

1. Добавить указанное выше количество воды, содержащей в качестве консерванта 0.05% (масса/объем) бензоата натрия, в стеклянный мерный стакан.
2. Открыть необходимое количество капсул Тамифлю и высыпать содержимое каждой капсулы в воду, находящуюся в стеклянном мерном стакане.
3. С помощью подходящего устройства для размешивания, размешать порошок из капсул в воде в течение 2 минут.
(Примечание: Активное вещество препарата, осельтамивира фосфат, легко растворяется в воде. Суспензию образуют некоторые нерастворимые вспомогательные вещества, входящие в состав капсул Тамифлю.)
4. Перелить суспензию в бутылку из желтого стекла или желтого полиэтилентерефталата (ПЭТ). Во избежание пролива жидкости можно использовать воронку.
5. Закрыть бутылку колпачком с защитой от вскрытия детьми.
6. Наклеить на бутылку этикетку с надписью: «Перед использованием осторожно взболтать».
(Примечание: Перед использованием необходимо осторожно взболтать суспензию в бутылке для снижения риска попадания в суспензию воздуха.)
7. Известить родителя или опекуна о том, что после окончания всего курса лечения необходимо выбросить оставшийся раствор. Эту информацию рекомендуется добавить в виде дополнительной этикетки на бутылке или в виде информации на аптечной этикетке.
8. Наклеить на бутылку этикетку со сроком годности в соответствии с условиями хранения (см. пункт 6.3).

Наклеить на бутылку аптечную этикетку, на которой написано имя пациента, инструкции о дозировании, срок годности, название лекарственного препарата и другая необходимая информация, которая согласована с местными инструкциями. Инструкции по дозированию приведены в следующей таблице.

Инструкция по дозировке суспензии Тамифлю, приготовленной в аптеке из капсул, для детей в возрасте до 1 года

Масса тела (округленная до 0.5 кг)	Доза (мг)	Объем дозы 6 мг/мл	Терапевтическая доза (в течение 5 дней)	Профилактическая доза (в течение 10 дней)	Объем шприца (шаг градуировки 0.1 мл)
3 кг	9 мг	1.5 мл	1.5 мл 2 раза в сутки	1.5 мл 1 раз в сутки	2.0 мл или 3.0 мл
3.5 кг	10.5 мг	1.8 мл	1.8 мл 2 раза в сутки	1.8 мл 1 раз в сутки	2.0 мл или 3.0 мл
4 кг	12 мг	2.0 мл	2.0 мл 2 раза в сутки	2.0 мл 1 раз в сутки	3.0 мл
4.5 кг	13.5 мг	2.3 мл	2.3 мл 2 раза в сутки	2.3 мл 1 раз в сутки	3.0 мл
5 кг	15 мг	2.5 мл	2.5 мл 2 раза в сутки	2.5 мл 1 раз в сутки	3.0 мл
5.5 кг	16.5 мг	2.8 мл	2.8 мл 2 раза в сутки	2.8 мл 1 раз в сутки	3.0 мл
6 кг	18 мг	3.0 мл	3.0 мл 2 раза в сутки	3.0 мл 1 раз в сутки	3.0 мл (или 5.0 мл)
6.5 кг	19.5 мг	3.3 мл	3.3 мл 2 раза в сутки	3.3 мл 1 раз в сутки	5.0 мл
7 кг	21 мг	3.5 мл	3.5 мл 2 раза в сутки	3.5 мл 1 раз в сутки	5.0 мл
7.5 кг	22.5 мг	3.8 мл	3.8 мл 2 раза в сутки	3.8 мл 1 раз в сутки	5.0 мл
8 кг	24 мг	4.0 мл	4.0 мл 2 раза в сутки	4.0 мл 1 раз в сутки	5.0 мл
8.5 кг	25.5 мг	4.3 мл	4.3 мл 2 раза в сутки	4.3 мл 1 раз в сутки	5.0 мл
9 кг	27 мг	4.5 мл	4.5 мл 2 раза в сутки	4.5 мл 1 раз в сутки	5.0 мл
9.5 кг	28.5 мг	4.8 мл	4.8 мл 2 раза в сутки	4.8 мл 1 раз в сутки	5.0 мл
10 кг	30 мг	5.0 мл	5.0 мл 2 раза в сутки	5.0 мл 1 раз в сутки	5.0 мл

Выдать суспензию вместе со специальным градуированным шприцом, предназначенным для отмеривания маленьких количеств суспензии. Если возможно, то для каждого пациента сделать отметку на шприце, соответствующую подходящей дозе.

Для того, чтобы скрыть горький вкус растворителя, опекун должен смешать необходимую дозу в равноценном количестве сладкого жидкого продукта питания, такого как сахарная вода, шоколадный сироп, вишнёвый сироп, соусы для десертов (например, карамельным или со вкусом сливочной помадки).

Приготовление суспензии в домашних условиях

Если препарат «Тамифлю, порошок для приготовления суспензий для приема внутрь» не доступен, следует использовать суспензию, приготовленную в аптеке из капсул

Тамифлю (см. подробные инструкции выше). Если недоступна также и суспензия, приготовленная в аптеке, ее можно приготовить в домашних условиях.

Для получения требуемой дозы суспензии, можно использовать капсулы Тамифлю, открывая и смешивая их содержимое с небольшим количеством (максимум одна чайная ложка) подходящего сладкого продукта питания. Горький вкус можно скрыть с помощью таких продуктов, как сахарная вода, шоколадный сироп, вишнёвый сироп, соусы для десертов (например, карамельный или со вкусом сливочной помадки). Смесь необходимо перемешать, после чего пациент должен принять ее целиком. Смесь следует проглатывать непосредственно после приготовления.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

Grenzacherstrasse 124, CH-4058, Базель

Швейцария

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ТОО «Рош Казахстан»

Республика Казахстан,

050020, г. Алматы,

ул. Луганского, д. 137

Телефон + 7 (727) 321-24-24

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№004498

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14 апреля 2006 года

Дата последнего продления регистрации: 10 ноября 2016 года

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>