МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003504-140316
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Номидес

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Номидес

Международное непатентованное название препарата: Осельтамивир (Oseltamivir)

Лекарственная форма: Капсулы

Состав

Действующее вещество:

Осельтамивира фосфата:	39,40 мг	59,10 мг	98,50 мг
что соответствует содержанию Осельтамивира:	30,00 мг	45,00 мг	75,00 мг

Вспомогательные вещества:

Кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 6,00 мг/9,00 мг/15,00 мг; коповидон – 3,60 мг/5,40 мг/9,00 мг; крахмал прежелатинизированный – 65,60 мг/98,40 мг/164,00 мг; кроскармеллоза натрия – 1,840 мг/2,760 мг/4,60 мг; натрия стеарилфумарат – 0,920 мг/1,380 мг/2,30 мг; тальк – 2,640 мг/3,960 мг/6,60 мг.

Состав твердых желатиновых капсул:

Для дозировки 30 мг:

корпус капсулы: вода очищенная – 14-15 мг, натрия лаурилсульфат – 0,12 мг, титана диоксид – 2,0500 мг, желатин – до 100 мг;

крышечка капсулы: вода очищенная – 14-15 мг, натрия лаурилсульфат – 0,12 мг, титана диоксид – 2,0500 мг, желатин – до 100 мг.

Для дозировки 45 мг:

корпус капсулы: вода очищенная – 14-15 мг, натрия лаурилсульфат – 0,08 мг, титана диоксид – 0,97524 мг, краситель бриллиантовый голубой – 0,2626 мг, желатин – до 100 мг;

крышечка капсулы: вода очищенная – 14-15 мг, натрия лаурилсульфат – 0,08 мг, титана диоксид – 0,97524 мг, краситель бриллиантовый голубой – 0,2626 мг, желатин – до 100 мг.

Для дозировки 75 мг:

корпус капсулы: вода очищенная – 14-15 мг, натрия лаурилсульфат – 0,12 мг, титана диоксид – 1,50038 мг, желатин – до 100 мг;

крышечка капсулы: вода очищенная – 14-15 мг, натрия лаурилсульфат – 0,12 мг, титана диоксид – 1,50038 мг; краситель солнечный закат желтый Е 110 – 1,2753 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] Е 124 – 0,2401 мг, желатин – до 100 мг.

Описание

Для дозировки 30 мг: твердые желатиновые капсулы № «3», корпус белого цвета, крышечка белого цвета.

Для дозировки 45 мг: твердые желатиновые капсулы № «2», корпус голубого цвета, крышечка голубого цвета.

Для дозировки 75 мг: твердые желатиновые капсулы № «1», корпус белого цвета, крышечка оранжевого.

Содержимое капсул – белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

КОД АТХ: J05AH02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противовирусный препарат, осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат, ОК) – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В – фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме. Тормозит рост вируса гриппа in vitro и подавляет репликацию вируса и его патогенность in vivo, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма. Исследования клинических изолятов вируса гриппа показали, что концентрация ОК, необходимая для ингибирования нейраминидазы на 50 % (IC_{50}), составляет 0,1-1,3 нМ для вируса гриппа А и 2,6 нМ для вируса гриппа В. Согласно данным опубликованных исследований медиана значение IC_{50} для вируса гриппа В несколько выше и составляет 8,5 нМ.

Резистентность

Клинические исследования

Риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или резистентностью к препарату изучался в клинических исследованиях. У всех пациентов-носителей ОК-резистентного вируса носительство имело временный характер, не влияло на элиминацию вируса и не вызывало ухудшения клинического состояния.

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности	
	Фенотипирование*	Гено-и фенотипирование*
Взрослые и подростки	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Дети (1-12 лет)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4 %)

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

При приеме осельтамивира с целью постконтактной профилактики (7 дней), профилактики контактировавших в семье (10 дней) и сезонной профилактики (42 дня) у лиц с нормальной функцией иммунной системы случаев резистентности к препарату не отмечено. В 12-недельном исследовании по сезонной профилактике у лиц с ослабленным иммунитетом случаев возникновения резистентности также не наблюдалось.

Данные отдельных клинических случаев и наблюдательных исследований

У пациентов, не получавших осельтамивир, обнаружены возникающие в природных условиях мутации вирусов гриппа А и В, которые обладали сниженной чувствительностью к осельтамивиру. В 2008 году мутация по типу замены H275Y, приводящая к резистентности, была обнаружена более чем у 99 % штаммов вируса 2008 H1N1, циркулирующих в Европе. Вирус гриппа 2009 H1N1 («свиной грипп») в большинстве случаев был чувствителен к осельтамивиру. Устойчивые к осельтамивиру штаммы обнаружены у лиц с нормальной функцией иммунной системы и лиц с ослабленным иммунитетом, принимавших осельтамивир. Степень снижения чувствительности к осельтамивиру и частота встречаемости подобных вирусов может отличаться в зависимости от сезона и региона. Устойчивость к осельтамивиру обнаружена у пациентов с пандемическим гриппом H1N1, получавших препарат как для лечения, так и для профилактики.

Частота встречаемости резистентности может быть выше у более молодых пациентов и пациентов с ослабленным иммунитетом. Устойчивые к осельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа и вирусы гриппа от пациентов, получавших терапию осельтамивиром, несут мутации нейраминидазы N1 и N2. Мутации, приводящие к устойчивости, часто являются специфическими для подтипа нейраминидазы.

При принятии решения о применении осельтамивира следует учитывать сезонную чувствительность вируса гриппа к препарату (последнюю информацию можно найти на сайте ВОЗ).

Доклинические данные

Доклинические данные, полученные на основании стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, генотоксичности и хронической токсичности, не выявили особой опасности для человека.

Канцерогенность: результаты 3 исследований по выявлению канцерогенного потенциала (2-летних исследований на крысах и мышах для осельтамивира и одного 6-месячного исследования на трансгенных мышах Tg:AC для активного метаболита) были отрицательными.

Мутагенность: стандартные генотоксические тесты для осельтамивира и активного метаболита были отрицательными.

Влияние на фертильность: осельтамивир в дозе 1500 мг/кг/сут не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс.

Тератогенность: 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 эмбриональное развитие не обнаружено. 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.

Прочее: осельтамивир и активный метаболит проникают в молоко лактирующих крыс. Согласно ограниченным данным осельтамивир и его 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/сут и 0,3 мг/сут, соответственно.

Примерно у 50 % протестированных морских свинок при введении максимальных доз активной субстанции осельтамивира наблюдалась сенсибилизация кожи в виде эритемы. Также выявлено обратимое раздражение глаз у кроликов.

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

Фармакокинетика

Абсорбция

Осельтамивира фосфат легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и в высокой степени превращается в активный метаболит под действием печеночных и кишечных эстераз. Концентрация активного метаболита в плазме определяется в пределах 30 мин, время достижения максимальной концентрации 2-3 ч, и более чем в 20 раз превышают концентрацию пролекарства. Не менее 75 % принятой внутрь дозы попадает в системный кроваток в виде активного метаболита, менее 5 % – в виде исходного препарата. Плазменные концентрации как пролекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Распределение

Объем распределения (V_{ss}) активного метаболита – 23 л.

По данным исследований, проведенных на животных, после приема внутрь осельтамивира фосфата его активный метаболит обнаруживался во всех основных очагах инфекции (легких, промывных водах бронхов, слизистой оболочки полости носа, среднем ухе и трахее) в концентрациях, обеспечивающих противовирусный эффект.

Связь активного метаболита с белками плазмы – 3 %. Связь пролекарства с белками плазмы 42 %, что недостаточно, чтобы служить причиной существенных лекарственных взаимодействий.

Метаболизм

Осельтамивира фосфат в высокой степени превращается в активный метаболит под действием эстераз, находящихся преимущественно в печени. Ни осельтамивира фосфат, ни активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изоферментов системы цитохрома Р450.

Выведение

Выводится (>90 %) в виде активного метаболита преимущественно почками. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится почками (>99 %) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Почечный клиренс (18,8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7,5 л/ч), что указывает на то, что препарат выводится еще и путем канальцевой секреции. Через кишечник выводится менее 20 % приятного препарата. Период полувыведения активного метаболита 6-10 ч.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Больные с поражением почек

При применение осельтамивира (100 мг два раза в сутки в течение 5 дней) у больных с различной степенью поражения почек площадь под кривой «концентрация активного метаболита в плазме – время» (AUC осельтамивира карбоксилата) обратно пропорциональна снижению функции почек.

Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина ≤10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Больные с поражением печени

Полученные in vitro и в исследованиях на животных данные об отсутствии значительного повышения AUC осельтамивира фосфата при нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести были подтверждены и в клинических исследованиях. Безопасность и фармакокинетика осельтамивира фосфата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Больные пожилого и старческого возраста

У больных пожилого и старческого возраста (65-78 лет) экспозиция метаболита в равновесном состоянии на 25-35 % выше, чем у более молодых пациентов при назначении аналогичных доз осельтамивира. Период полувыведения препарата у больных пожилого и старческого возраста существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. С учетом данных по экспозиции препарата и его переносимости больными пожилого и старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

Дети

У детей младшего возраста выведение пролекарства и активного метаболита происходит быстрее, чем у взрослых, что приводит к более низким AUC по отношение к конкретной дозе. Прием препарата в дозе 2 мг/кг обеспечивает такую же AUC осельтамивира карбоксилата, какая достигается у взрослых после однократного приема капсулы с 75 мг препарата (что эквивалентно примерно 1 мг/кг). Фармакокинетика осельтамивира у детей старше 12 лет такая же, как у взрослых.

Показания к применению

Лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 3 лет.

Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в больших коллективах, у ослабленных больных).

Профилактика гриппа у детей старше 3 лет.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к осельтамивира фосфату или любому компоненту препарата, терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤10 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность, детский возраст до 3 лет.

С осторожностью

Беременность, период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Однако результаты постмаркетинговых и наблюдательных исследований продемонстрировали пользу предлагаемого стандартного режима дозирования для данной популяции пациентов. Результаты фармакокинетического анализа показали более низкую экспозицию активного метаболита (приблизительно на 30 % в течение всех триместров беременности) у беременных женщин по сравнению с не беременными. Тем не менее, значение расчетной экспозиции остается выше ингибирующих концентраций (значение IC95) и терапевтических значений для многих штаммов вируса гриппа. Изменение режима дозирования у беременных женщин при проведении терапии или профилактики не рекомендуется. Не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния препарата на беременность, эмбрио-фетальное или постнатальное развитие (см. «Доклинические данные»). При назначении осельтамивира беременным женщинам следует учитывать как данные по безопасности, так и течение беременности и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

Во время доклинических исследований осельтамивир и активный метаболит проникали в молоко лактирующих крыс. Данные по экскреции осельтамивира с грудным молоком у человека и применению осельтамивира кормящими женщинами ограничены. Осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко (см. «Доклинические данные»), создавая субтерапевтические концентрации в крови грудного ребенка. При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

При беременности и в период грудного вскармливания осельтамивир применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Способ применения и дозы

Препарат осельтамивир принимается внутрь, независимо от приема пищи или во время еды.

Лечение

Прием препарата необходимо начинать не позднее 2 суток с момента развития симптомов заболевания.

Взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет

Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Препарат назначают в дозе 75 мг (одна капсула 75 мг или одна капсула 30 мг + одна капсула 45 мг) 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней.

Дети с массой тела более 40 кг или в возрасте ≥ 8 лет

Дети, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по 75 мг (одна капсула 75 мг или одна капсула 30 мг + одна капсула 45 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Дети в возрасте ≥ 3 лет

Рекомендованный режим дозирования осельтамивира капсулы 30 и 45 мг.

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 5 дней
≤15 кг	30 мг два раза в сутки
>15-23 кг	45 мг два раза в сутки
>23-40 кг	60 мг два раза в сутки

Профилактика

Прием препарата необходимо начинать не позднее 2 суток после контакта с больными.

Взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет

По 75 мг (одна капсула 75 мг или одна капсула 30 мг + одна капсула 45 мг) 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с больным. Во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата.

Дети с массой тела более 40 кг или в возрасте ≥ 8 лет

Дети, которые могут проглатывать капсулы, также могут получать профилактическую терапию, принимая по 75 мг (одна капсула 75 мг или одна капсула 30 мг + одна капсула 45 мг) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Дети в возрасте ≥ 3 лет

Рекомендованный режим дозирования осельтамивира капсулы 30 и 45 мг.

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 10 дней
≤15 кг	30 мг 1 раза в сутки
>15-23 кг	45 мг 1 раза в сутки
>23-40 кг	60 мг 1 раза в сутки

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нарушением функции почек:

Лечение

Больным с клиренсом креатинина более 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. У больных с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 ч между сеансами диализа. Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне осельтамивир следует принимать по 30 мг после каждого сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, осельтамивир следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 5 дней.

Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (с клиренсом креатинина ≤10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Профилактика

Больным с клиренсом креатинина более 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. У больных с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг один раз в сутки. У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу осельтамивира до 30 мг через день. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа. Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне осельтамивир следует принимать по 30 мг после каждого последующего нечетного сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, осельтамивир следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 7 дней. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. Безопасность и фармакокинетика осельтамивира у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

Больные пожилого и старческого возраста

Коррекции дозы для профилактики или лечения гриппа не требуется.

Больные с ослабленным иммунитетом (после трансплантации)

Для сезонной профилактики гриппа у больных с ослабленным иммунитетом в возрасте ≥3 лет – в течение 12 недель, коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

В исследованиях по лечению гриппа у взрослых/пациентов подросткового возраста самыми частыми нежелательными реакциями (НР) были тошнота, рвота и головная боль. Большинство НР возникали в первый или второй день лечения и проходили самостоятельно в течение 1-2 дней. В исследованиях по профилактике гриппа у взрослых и подростков самыми частыми НР были тошнота, рвота, головная боль и боль. У детей наиболее часто встречалась рвота. Описанные НР в большинстве случаев не требовали отмены препарата.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

В таблице 1 представлены НР, возникавшие наиболее часто (≥1 %) при приеме рекомендованной дозы осельтамивира 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), и частота которых как минимум на 1 % выше по сравнению с плацебо. В исследования по лечению гриппа вошли взрослые/подростки без сопутствующей патологии и больные группы риска, т.е. пациенты с высоким риском развития осложнений гриппа (пациенты пожилого и старческого возраста, пациенты с хроническими заболеваниями сердца или органов дыхания). В целом профиль безопасности у пациентов группы риска соответствовал таковому у взрослых/пациентов подросткового возраста без сопутствующей патологии.

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

Таблица 1. Процент взрослых/подростков с НР, возникавшими с частотой ≥1 % в группе осельтамивира в исследованиях по лечению и профилактике гриппозной инфекции (различие с плацебо ≥1 %).

Системно-органный класс Нежелательная реакция	Лечение		Профилактика		Категория частоты[a]
	Осельтамивир (75 мг 2 раза/сут) N=2647	Плацебо N=1977	Осельтамивир (75 мг 1 раз/сут) N=1945	Плацебо N=1588	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
Тошнота	0 %	6 %	8 %	4 %	очень часто

Рвота	8 %	3 %	2 %	1 %	часто
Нарушения со стороны нервной системы					
Головная боль	2 %	1 %	17 %	16 %	очень часто
Общие расстройства					
Боль	<1 %	<1 %	4 %	3 %	часто

[a] Категория частоты представлена только для группы осельтамивира. Для оценки частоты НР использованы следующие категории частоты: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10).

Далее представлены нежелательные явления, которые возникали с частотой ≥1 % у взрослых и подростков, получавших осельтамивир в качестве терапии и профилактики гриппозной инфекции. Данные нежелательные явления либо более часто наблюдались у пациентов, получавших плацебо, либо различия в частоте между группами осельтамивира и плацебо составили менее 1 %.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (осельтамивир против плацебо):

лечение – диарея (6 % против 7 %), боль в животе (включая боль в верхней части живота, 2 % против 3 %);

профилактика – диарея (3 % против 4 %), боль в верхней части живота (2 % против 2 %), диспепсия (1 % против 1 %).

Инфекции и инвазии (осельтамивир против плацебо):

лечение – бронхит (3 % против 4 %), синусит (1 % против 1 %), простой герпес (1 % против 1 %);

профилактика – назофарингит (4 % против 4 %), инфекции верхних дыхательных путей (3 % против 3 %), гриппозная инфекция (2 % против 3 %).

Общие расстройства (осельтамивир против плацебо):

лечение – головокружение (включая вертиго, 2 % против 3 %);

профилактика – усталость (7 % против 7 %), пирексия (2 % против 2 %), гриппоподобное заболевание (1 % против 2 %), головокружение (1 % против 1 %), боль в конечности (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны нервной системы (осельтамивир против плацебо):

лечение – бессонница (1 % против 1 %);

профилактика – бессонница (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (осельтамивир против плацебо):

лечение – кашель (2 % против 2 %), заложенность носа (1 % против 1 %);

профилактика – заложенность носа (7 % против 7 %), ангина (5 % против 5 %), кашель (5 % против 6 %), ринорея (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани (осельтамивир против плацебо):

профилактика – боль в спине (2 % против 3 %), артралгия (1 % против 2 %), миалгия (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы (осельтамивир против плацебо):

профилактика – дисменорея (3 % против 3 %).

Лечение и профилактика гриппозной инфекции лиц пожилого и старческого возраста

Профиль безопасности у 942 пациентов пожилого и старческого возраста, получавших осельтамивир или плацебо, клинически не отличался от такового у лиц более молодого возраста (до 65 лет).

Профилактика гриппозной инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом

В 12-недельном исследовании по профилактике гриппа с участием 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей в возрасте от 1 до 12 лет), у пациентов, принимавших осельтамивир (n = 238), профиль безопасности соответствовал описанному ранее в исследованиях по профилактике гриппа.

Лечение и профилактика гриппозной инфекции у детей без сопутствующих заболеваний в возрасте 1-12 лет и пациентов с бронхиальной астмой

В исследованиях по лечению естественной гриппозной инфекции у детей в возрасте от 1 года до 12 лет НР при применении осельтамивира (n = 858), отмеченной с частотой ≥1 % и как минимум на 1% чаще по сравнению с плацебо (n = 622), была рвота. У детей, получавших рекомендованную дозу препарата 1 раз в сутки в качестве постконтактной профилактики в домашних условиях, наиболее часто встречалась рвота (8 % в группе осельтамивира против 2 % в группе, не получавшей профилактическое лечение). Осельтамивир хорошо переносился, зарегистрированные нежелательные явления соответствовали описанным ранее при проведении лечения гриппа у детей. Далее представлены нежелательные явления, отмеченные у детей с частотой ≥1 % в исследованиях по лечению гриппа (n = 858) или с частотой ≥5 % в исследованиях по профилактике гриппа (n = 148). Данные нежелательные явления более часто наблюдались в группе плацебо/отсутствие профилактики, различия между группами осельтамивира и плацебо/отсутствие профилактики составили менее 1 %.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (осельтамивир против плацебо):
лечение – диарея (9 % против 9 %), тошнота (4 % против 4 %), боль в животе (включая боль в верхней части живота, 3 % против 3 %).
Инфекции и инвазии (осельтамивир против плацебо):
лечение – средний отит (5 % против 8 %), бронхит (2 % против 3 %), пневмония (1 % против 3 %), синусит (1 % против 2 %).
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (осельтамивир против плацебо):
лечение – астма (включая обострение, 3 % против 4 %), носовое кровотечение (2 % против 2 %);
профилактика – кашель (12 % против 26 %), заложенность носа (11 % против 20 %).
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (осельтамивир против плацебо):
лечение – дерматит (включая аллергический и атопический дерматит, 1 % против 2 %).
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения (осельтамивир против плацебо):
лечение – боль в ухе (1 % против 1 %).
Нарушения со стороны органа зрения (осельтамивир против плацебо):
лечение – конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения из глаза и боль в глазах, 1 % против <1 %).
Дополнительные нежелательные явления, отмеченные при проведении лечения гриппа у детей, не соответствовавшие описанным выше критериям.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы (осельтамивир против плацебо):
лечение – лимфоаденопатия (<1 % против 1 %).
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения (осельтамивир против плацебо):
лечение – повреждение барабанной перепонки (<1 % против 1 %).
Постмаркетинговое наблюдение
Далее представлены нежелательные явления при применении осельтамивира, которые наблюдались в период постмаркетингового наблюдения. Частота данных нежелательных явлений и/или причинно-следственная связь с применением препарата не может быть установлена, так как не известен истинный размер популяции в виду добровольного характера сообщений.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: реакции гиперчувствительности – дерматит, кожная сыпь, экзема, крапивница, мультиформная экссудативная эритема,

синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, аллергия, анафилактические и анафилактоидные реакции, отек Квинке.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, увеличение активности «печеночных» ферментов у пациентов с гриппоподобными симптомами, получавших осельтамивир; фульминантный гепатит (в том числе с фатальным исходом), печеночная недостаточность, желтуха.

Нарушения со стороны нервно-психической сферы

Гриппозная инфекция может ассоциироваться с различными неврологическими симптомами и изменениями поведения, включая такие симптомы, как галлюцинации, бред и анормальное поведение. В некоторых случаях они могут привести к смертельному исходу. Такие явления могут возникать как на фоне развития энцефалопатии или энцефалита, так и без проявления данных заболеваний.

У пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших осельтамивир с целью лечения гриппа, были зарегистрированы судороги и делирий (включая такие симптомы, как нарушение сознания, дезориентация во времени и пространстве, анормальное поведение, бред, галлюцинации, возбуждение, тревога, ночные кошмары). Эти случаи редко сопровождались опасными для жизни действиями. Роль осельтамивира в развитии этих явлений неизвестна. Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших осельтамивир.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные кровотечения после приема осельтамивира (в частности, нельзя исключить связь между явлениями геморрагического колита и приемом осельтамивира, поскольку указанные явления исчезали как после выздоровления пациента от гриппа, так и после отмены препарата).

Нарушения со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца: аритмия.

Передозировка

В большинстве случаев передозировка в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении осельтамивира не сопровождалась какими-либо нежелательными явлениями. В остальных случаях симптомы передозировки соответствовали нежелательным явлениям, представленным в разделе «Побочное действие».

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны по данным фармакологических и фармакокинетических исследований. Осельтамивира фосфат в

высокой степени превращается в активный метаболит под действием эстераз, в основном расположенных в печени. Лекарственные взаимодействия, обусловленные конкуренцией за связывание с активными центрами эстераз, в литературных источниках широко не представлены. Низкая степень связывания осельтамивира и активного метаболита с белками плазмы не дают оснований предполагать наличие взаимодействий, связанных с вытеснением лекарственных средств из связи с белками.

Исследования in vitro показывают, что ни осельтамивира фосфат, ни его активный метаболит не являются предпочтительным субстратом для полифункциональных оксидаз системы цитохрома Р450 или для глюкуронилтрансфераз. Оснований для взаимодействия с пероральными контрацептивами нет.

Циметидин, неспецифический ингибитор изофермента системы цитохрома Р450 и конкурирующий в процессе канальцевой секреции с препаратами щелочного типа и катионами, не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита.

Маловероятны клинически значимые межлекарственные взаимодействия, связанные с конкуренцией за канальцевую секрецию, принимая во внимание резерв безопасности для большинства подобных препаратов, пути выведения активного метаболита осельтамивира (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция), а также выводящую способность каждого из путей.

Пробенецид приводит к увеличению AUC активного метаболита осельтамивира примерно в 2 раза (за счет снижения активной канальцевой секреции в почках). Однако коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом не требуется, учитывая резерв безопасности активного метаболита.

Одновременный прием с *амоксициллином* не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его компонентов, демонстрируя слабую конкуренцию за выведение путем анионной канальцевой секреции.

Одновременный прием с *парацетамолом* не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита или парацетамола.

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

При использовании осальтемивира с часто применяемыми препаратами, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуметиазид), антибиотики (пенициллин, цефалоспорины,

азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (ранитидин, циметидин), бета-адреноблокаторы (пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиаты (кодеин), глюкокортикостероиды, ингаляционные бронхолитики и ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол), изменений характера или частоты нежелательных явлений не наблюдалось.

Применять осельтамивир в комбинации с препаратами, имеющими узкую широту терапевтического действия (например, хлорпропамид, метотрексат, бутадион), необходимо с осторожностью.

Особые указания

Нарушения психики

У пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших осельтамивир с целью лечения гриппа, были зарегистрированы судороги и делирий-подобные психоневрологические нарушения. Эти случаи редко сопровождались опасными для жизни действиями. Роль осельтамивира в развитии этих явлений неизвестна. Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших осельтамивир. Риск развития психоневрологических нарушений у пациентов, получающих осельтамивир, не превышает таковой у пациентов с гриппом, не получающих противовирусные препараты.

Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием и поведением пациентов, особенно детей и подростков, с целью выявления признаков анормального поведения и оценки риска продолжения приема препарата при развитии данных явлений.

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

Осельтамивир не является заменой вакцинации.

Профилактический прием препарата возможен по эпидемиологическим показаниям.

Рекомендации по коррекции дозы у больных с поражением почек представлены в подразделе «Дозирование в особых случаях» (также см. «Фармакокинетика в особых группах пациентов»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились. Исходя из профиля безопасности, влияние осельтамивира на данные виды деятельности маловероятно.

Форма выпуска

Капсулы по 30 мг; 45 мг; 75 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 5 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20, 30 капсул в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 1 или 2 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес:

Россия, 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки:

Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,

тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25.

Генеральный директор А.В. Кейко

АО «Фармасинтез» «____»_____ 2016 г.