МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004801-130418
СОГЛАСОВАНО

ОСЕЛЬТАМИВИР-НАТИВ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Осельтамивир-натив

Международное непатентованное наименование: осельтамивир

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

Компонент	**Количество, мг**
Действующее вещество:	
Осельтамивира фосфат	98,5
(в пересчете на осельтамивир)	(75,0)
Вспомогательные вещества:	
Крахмал прежелатинизированный	46,4
Тальк	8,3
Повидон К 30	6,7
Кроскармеллоза натрия	3,4
Натрия стеарилфумарат	1,7
Капсулы желатиновые:	
Корпус капсулы:	
- титана диоксид	2 %
- желатин	до 100 %
Крышечка капсулы:	
- титана диоксид	2 %
- желатин	до 100 %

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 2, корпус и крышечка белого цвета. Содержимое капсул – белый или белый с желтоватым оттенком порошок.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ: J05AH02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Противовирусный препарат. Осельтамивир 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 проникновения в неинфицированные 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. Концентрации 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. Медиана значений IC_{50} для вируса В несколько выше и составляет 8,5 нМ.

Клиническая эффективность

В проведенных исследованиях осельтамивир не оказывал влияния на образование противогриппозных антител, в том числе на выработку антител в ответ на введение инактивированной вакцины гриппа.

Исследование естественной гриппозной инфекции

В клинических исследованиях, проведенных во время сезонной инфекции гриппа, пациенты начинали получать осельтамивир не позднее 40 часов после появления первых симптомов гриппозной инфекции. 97 % пациентов были инфицированы вирусом гриппа А и 3 % пациентов – вирусов гриппа В. Осельтамивир значительно сокращал период клинических проявлений гриппозной инфекции (на 32 часа). У пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа, принимавших осельтамивир, тяжесть заболевания, выраженная как площадь под кривой для суммарного индекса симптомов, была на 38 % меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У молодых пациентов без сопутствующих заболеваний осельтамивир снижал примерно на 50 % частоту развития осложнений гриппа, требующих применения антибиотиков (бронхита, пневмонии, синусита, среднего отита). Были получены доказательства эффективности в отношении вторичных критериев эффективности, относящихся к антивирусной активности: осельтамивир вызывал как укорочение времени выделения вируса из организма, так и уменьшение площади под кривой «вирусные титры-время».

Данные, полученные в исследовании по терапии осельтамивиром у пациентов пожилого и старшего возрастов, показывают, что прием осельтамивира в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней сопровождался клинически значимым уменьшением медианы периода

клинических проявлений гриппозной инфекции, аналогичным таковому у взрослых пациентов более молодого возраста, однако различия не достигали статистической значимости. В другом исследовании пациенты с гриппом старше 13 лет, имевшие сопутствующие хронические заболевания сердечно-сосудистой и/или дыхательной систем, получали осельтамивир в том же режиме дозирования или плацебо. Отличий в медиане периода до уменьшения клинических проявлений гриппозной инфекции в группах пациентов, получавших осельтамивир или плацебо, не было, однако период повышения температуры при приеме осельтамивира сокращался примерно на 1 день. Доля пациентов, выделяющих вирус на 2-й и 4-й дни, становилась значительно меньше. Профиль безопасности осельтамивира у пациентов группы риска не отличался от такового в общей популяции взрослых пациентов.

Лечение гриппа у детей

У детей в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5,3 года), имевших лихорадку (≥ 37,8 °С) и один из симптомов со стороны дыхательной системы (кашель или ринит) в период циркуляции вируса гриппа среди населения, было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. 67 % пациентов были инфицированы вирусом гриппа А и 33 % пациентов – вирусом гриппа В. Осельтамивир (при приеме не позднее 48 часов после появления первых симптомов гриппозной инфекции) значительно снижал продолжительность заболевания (на 35,8 часа) по сравнению с плацебо. Продолжительность заболевания определялась как время до купирования кашля, заложенности носа, исчезновения лихорадки, возвращения к обычной активности. В группе детей, получавших осельтамивир, частота острого среднего отита снижалась на 40 % по сравнению с группой плацебо. Выздоровление и возвращение к обычной активности наступало почти на 2 дня раньше у детей, получавших осельтамивир, по сравнению с группой детей, получавших плацебо.

В другом исследовании участвовали дети в возрасте 6-12 лет, страдающие бронхиальной астмой; 53,6 % пациентов имели гриппозную инфекцию, подтвержденную серологически и/или в культуре. Медиана продолжительности заболевания в группе пациентов, получавших осельтамивир, значительно не снижалась. Но к последнему 6-му дню терапии объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) повышался на 10,8 % по сравнению с 4,7 % у пациентов, получавших плацебо ($p = 0,0148$).

Профилактика гриппа у взрослых и подростков

Профилактическая эффективность осельтамивира при естественной гриппозной инфекции А и В была доказана в 3 отдельных клинических исследованиях III фазы. На фоне приема осельтамивира гриппом заболели около 1 % пациентов. Осельтамивир значительно

уменьшал частоту выделения вируса и предотвращал передачу вируса от одного члена семьи к другому.

Взрослые и подростки, которые были в контакте с заболевшим членом семьи, начинали прием осельтамивира в течение двух дней после возникновения симптомов гриппа у членов семьи и продолжали его в течение 7 дней, что достоверно уменьшало частоту случаев гриппа у контактированных лиц на 92 %.

У не привитых и в целом здоровых взрослых в возрасте 18-65 лет прием осельтамивира во время эпидемии гриппа существенно снижал заболеваемость гриппом (на 76 %). Пациенты принимали осельтамивир в течение 42 дней.

У лиц пожилого и старшего возраста, находившихся в домах престарелых, 80 % из которых были привиты перед сезоном, когда проводилось исследование, осельтамивир достоверно снижал заболеваемость гриппом на 92 %. В том же исследовании осельтамивир достоверно (на 86 %) уменьшал частоту осложнений гриппа: бронхита, пневмонии, синусита. Пациенты принимали осельтамивир в течение 42 дней.

Профилактика гриппа у детей

Профилактическая эффективность осельтамивира при естественной гриппозной инфекции была продемонстрирована у детей в возрасте от 1 года до 12 лет после контакта с заболевшим членом семьи или с кем-то из постоянного окружения. Основным параметром эффективности была частота лабораторно подтвержденной гриппозной инфекции. У детей, получавших осельтамивир /порошок для приготовления суспензии для приема внутрь / в дозе от 30 до 75 мг 1 раз в день в течение 10 дней и не выделявших вирус исходно, частота лабораторно подтвержденного гриппа уменьшилась до 4 % (2/47) по сравнению с 21 % (15/70) в группе плацебо.

Профилактика гриппа у лиц с ослабленным иммунитетом

У лиц с ослабленным иммунитетом при сезонной гриппозной инфекции и при отсутствии вирусовыделения исходно, профилактическое применение осельтамивира приводило к снижению частоты лабораторно подтвержденной гриппозной инфекции, сопровождающейся клинической симптоматикой, до 0,4 % (1/232) по сравнению с 3 % (7/231) в группе плацебо. Лабораторно подтвержденная гриппозная инфекция, сопровождающаяся клинической симптоматикой, диагностировалась при наличии температуры в полости рта выше 37,2 °С, кашля и/или острого ринита (все зарегистрированные в один и тот же день во время приема осельтамивира/плацебо), а также положительного результата обратно-транскриптазной полимеразной цепной реакции на РНК вируса гриппа.

Резистентность

Клинические исследования

Риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или резистентностью к осельтамивиру 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 (таблица 1).

Таблица 1

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 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 вируса гриппа 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 осельтамивир 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-х исследований по выявлению канцерогенного потенциала (2-х двухлетних исследований на крысах и мышах для осельтамивира и 1-го шестимесячного исследования на трансгенных мышах Tg:AC для активного метаболита) были отрицательными.

Мутагенность

Стандартные генотоксические тесты для осельтамивира и его активного метаболита были отрицательными.

Влияние на фертильность

Осельтамивир в дозе 1500 мг/кг в сутки не влиял на генеративную функцию самцов и самок крыс.

Тератогенность

В исследованиях по изучению тератогенности осельтамивира в дозе до 1500 мг/кг в сутки (на крысах) и до 500 мг/кг в сутки (на кроликах) влияния на эмбрио-фетальное развитие не обнаружено. В исследованиях по изучению антенатального и постнатального периодов развития у крыс при введении осельтамивира в дозе 1500 мг/кг в сутки наблюдалось увеличение периода родов: предел безопасности между экспозицией для человека и максимальной не оказывающей эффекта дозой у крыс (500 мг/кг в сутки) 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 его активный метаболит проникают в молоко крыс в период лактации. 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 в сутки и 0,3 мг в сутки 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 не оказывали влияния на взрослых крыс, данные дозы оказывали токсическое действие на 7-дневных детенышей крыс, в том числе приводили к гибели животных. Нежелательных эффектов не наблюдалось при хроническом введении в дозе 500 мг/кг в сутки с 7 по 21 день постнатального периода.

Фармакокинетика

Всасывание

Осельтамивир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и экстенсивно превращается в активный метаболит под действием печеночных и кишечных эстераз. Концентрации активного метаболита в плазме крови определяются в пределах 30 минут, время достижения максимальной концентрации ($ТС_{max}$) 2-3 часа, и более чем в 20 раз превышают концентрации пролекарства. Не менее 75 % принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5 % – в виде исходного осельтамивира. 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 его активный метаболит обнаруживался во всех основных очагах инфекции (легких, промывных водах бронхов, слизистой оболочке полости носа, среднем ухе и трахее) в концентрациях, обеспечивающих противовирусный эффект.

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

Метаболизм

Осельтамивир экстенсивно превращается в активный метаболит под действием эстераз, находящихся преимущественно в печени. Ни осельтамивир, 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 осельтамивир выводится еще и путем канальцевой секреции. Через кишечник выводится

менее 20 % принятого осельтамивира. Период полувыведения ($T_{1/2}$) активного метаболита 6-10 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

При применении осельтамивира (100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) у пациентов с нарушениями функции почек различной степени площадь под кривой «концентрация активного метаболита в плазме – время» (AUC осельтамивира карбоксилата) обратно пропорциональна снижению функции почек.

Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с нарушениями функции почек терминальной стадии (с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась.

Пациенты с нарушениями функции печени

Полученные *in vitro* и в исследованиях на животных данные об отсутствии значительного повышения AUC осельтамивира или его активного метаболита при нарушениях функции печени легкой и средней степеней тяжести были подтверждены и в клинических исследованиях (см. «Дозирование в особых случаях»). Безопасность и фармакокинетика осельтамивира у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

Пациенты пожилого и старшего возраста

У пациентов пожилого и старшего возраста (65-78 лет) экспозиция активного метаболита в равновесном состоянии на 25-35 % выше, чем у более молодых пациентов при назначении аналогичных доз осельтамивира. $T_{1/2}$ осельтамивира у пациентов пожилого и старшего возраста существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. С учетом данных по экспозиции осельтамивира и его переносимости пациентами пожилого и старшего возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

Дети в возрасте от 1 года до 16 лет

Фармакокинетику осельтамивира изучали у детей в возрасте от 1 года до 16 лет в фармакокинетическом исследовании с однократным приемом осельтамивира и в клиническом исследовании по изучению многократного приема осельтамивира у небольшого числа детей в возрасте 3-12 лет. Скорость выведения активного метаболита с поправкой на массу тела у детей младшего возраста выше, чем у взрослых, что приводит к более низким AUC по отношению к конкретной дозе. Прием осельтамивира в дозе 2 мг/кг и однократных доз 30 мг или 45 мг в соответствии с рекомендациями по дозированию для детей, (см. раздел «Способ применения и дозы»), обеспечивает такую же AUC осельтамивира карбоксилата, какая достигается у взрослых после однократного приема

капсулы 75 мг осельтамивира (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 1 года.
- Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных пациентов).
- Профилактика гриппа у детей старше 1 года.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к осельтамивиру или любому компоненту препарата.
- Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин).
- Детский возраст до 1 года.
- Тяжелая печеночная недостаточность.

С осторожностью

- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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 экспозициии 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 осельтамивира на беременность, эмбрио-фетальное или постнатальное развитие (см. подраздел «Доклинические данные»). При назначении препарата Осельтамивир-натив беременным женщинам следует учитывать как данные по безопасности, так и течение беременности и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

Период грудного вскармливания

Во время доклинических исследований осельтамивир и его активный метаболит проникали в молоко крыс в период лактации. 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. подраздел «Доклинические данные»), создавая субтерапевтические концентрации в крови грудного ребенка.

При назначении препарата Осельтамивир-натив кормящим женщинам следует также учитывать сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

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

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды или независимо от приема пищи. Переносимость осельтамивира можно улучшить, если принимать его во время еды.

При возникновении необходимости (например, повышенная хрупкость или другие нарушения физического состояния капсулы), допускается открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (шоколадный сироп с нормальным содержанием сахара или без содержания сахара, мед, светло-коричневый сахар или столовый сахар, растворенный в воде, сладкий десерт, сгущенное молоко с сахаром, яблочное пюре или йогурт) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления. Подробные рекомендации даны в подразделе *«Экстемпоральное приготовление суспензии осельтамивира».*

Если пациентам требуются дозы **30-60 мг**, то для правильного дозирования необходимо следовать инструкциям из подраздела *«Экстемпоральное приготовление суспензии».*

Стандартный режим дозирования

Лечение

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

Взрослые и дети в возрасте ≥ 12 лет

По 75 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сутки не приводит к усилению эффекта.

Дети с массой тела > 40 кг или в возрасте от 8 до 12 лет

Дети, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по одной капсуле 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Дети в возрасте от 1 года до 8 лет

Возможно экстемпоральное приготовление суспензии с использованием капсул 75 мг (см. подраздел *«Экстемпоральное приготовление суспензии»*).

Профилактика

Прием препарата Осельтамивир-натив необходимо начинать не позднее 2 суток после контакта с заболевшими лицами.

Взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет

По 75 мг 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с заболевшими лицами. Во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием осельтамивира.

Дети с массой тела > 40 кг или в возрасте от 8 до 12 лет

Дети, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать профилактическую терапию, принимая по одной капсуле 75 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Дети в возрасте от 1 года до 8 лет

Возможно экстемпоральное приготовление суспензии с использованием капсул 75 мг (см. подраздел *«Экстемпоральное приготовление суспензии»*).

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нарушениями функции почек

Лечение

Пациентам с клиренсом креатинина более 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу препарата Осельтамивир-натив следует уменьшить до 30 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

У пациентов с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, препарат Осельтамивир-натив в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 часов между сеансами диализа. Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне препарат Осельтамивир-натив следует принимать по 30 мг после каждого сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, препарат Осельтамивир-натив следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 5 дней (см. также «Дозирование в особых случаях» и «Особые указания»). 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.

Профилактика

Пациентам с клиренсом креатинина более 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу препарата Осельтамивир-натив следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки.

У пациентов 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 («1-й сеанс»). Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне препарат Осельтамивир-натив следует принимать по 30 мг после каждого последующего нечетного сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, препарат Осельтамивир-натив следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 7 дней (см. также «Дозирование в особых случаях» и «Особые указания»). Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина $\leq$ 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Пациенты с нарушениями функции печени

Коррекции дозы препарата Осельтамивир-натив при лечении и профилактике гриппа у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести не требуется. Безопасность и фармакокинетика осельтамивира у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

Пациенты пожилого и старшего возраста

Для данной категории пациентов коррекции дозы для профилактики или лечения гриппа не требуется.

Пациенты с ослабленным иммунитетом (после трансплантации)

Для сезонной профилактики гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом в возрасте $\geq$ 1 года – в течение 12 недель, коррекции дозы не требуется.

Дети

Препарат Осельтамивир-натив в данной лекарственной форме не следует назначать детям до 1 года.

Экстемпоральное приготовление суспензии

В случаях, когда у взрослых, подростков и детей существует проблема с проглатыванием капсул, необходимо открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество

(максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (шоколадный сироп с нормальным содержанием сахара или без содержания сахара, мед, светло-коричневый сахар или столовый сахар, растворенный в воде, сладкий десерт, сгущенное молоко с сахаром, яблочное пюре или йогурт) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления.

Если пациентам требуется доза **75 мг**, то необходимо следовать следующим инструкциям:

1. Держа одну капсулу 75 мг препарата Осельтамивир-натив над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.
2. Добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания (чтобы скрыть горький вкус) и хорошо перемешать.
3. Тщательно перемешать смесь и выпить ее сразу же после приготовления. Если в емкости осталось небольшое количество смеси, то следует ополоснуть емкость небольшим количеством воды и выпить оставшуюся смесь.

Если пациентам требуются дозы **30-60 мг**, то для правильного дозирования необходимо следовать следующим инструкциям:

1. Держа одну капсулу 75 мг препарата Осельтамивир-натив над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.
2. Добавить в порошок 5 мл воды с помощью шприца с метками, показывающими количество набранной жидкости, тщательно перемешать в течение 2 минут.
3. Набрать в шприц необходимое количество смеси из емкости согласно нижеприведенной таблице 2.

Таблица 2

Масса тела	Рекомендованная доза	Количество смеси препарата Осельтамивир-натив на один прием
≤ 15 кг	30 мг	2 мл
> 15-23 кг	45 мг	3 мл
> 23-40 кг	60 мг	4 мл

Нет необходимости в заборе нерастворенного белого порошка, поскольку он является неактивным наполнителем. Нажав на поршень шприца, ввести все его содержимое во вторую емкость. Оставшуюся неиспользованную смесь необходимо выбросить.

4. Во вторую емкость добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания (чтобы скрыть горький вкус) и хорошо перемешать.

5. Тщательно перемешать смесь и выпить ее сразу же после приготовления. Если в емкости осталось небольшое количество смеси, то следует ополоснуть емкость небольшим количеством воды и выпить оставшуюся смесь.

Следует повторять данную процедуру перед каждым применением препарата Осельтамивир-натив.

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 осельтамивира.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

В таблице 3 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 старшего 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 осельтамивира (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 3

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	10 %	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 у 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 инфекции 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 осельтамивира 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 в исследованиях по лечению 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 осельтамивира 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 также 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 осельтамивира).

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 реакциями. В остальных случаях симптомы передозировки

соответствовали нежелательным явлениями, представленным в разделе «Побочное действие».

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Осельтамивир экстенсивно превращается в активный метаболит, в основном под действием печеночных эстераз. 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 крови не дают оснований предполагать наличие взаимодействий, связанных с вытеснением лекарственных средств из связи с белками.

Исследования *in vitro* показывают, что ни осельтамивир, ни его активный метаболит не являются предпочтительным субстратом для полифункциональных оксидаз системы цитохрома Р450 или для глюкуронилтрансфераз (см. подраздел «Фармакокинетика»). Оснований для взаимодействия с пероральными контрацептивами нет.

Циметидин, неспецифический ингибитор изоферментов системы цитохрома Р450 и конкурирующий в процессе канальцевой секреции с лекарственными средствами 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 лекарственных средств, 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.

Фармакокинетического взаимодействия между осельтамивиром, его основным метаболитом не обнаружено при одновременном приеме с парацетамолом,

ацетилсалициловой кислотой, циметидином, антацидными средствами (магния и алюминия гидроксид, кальция карбонат), варфарином, римантадином или амантадином.

При использовании осельтамивира с часто применяемыми лекарственными средствами, такими как ингибиторы АПФ (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), кортикостероиды, ингаляционные бронхолитики и ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол), изменений характера или частоты нежелательных реакций при этом не наблюдалось.

Применять осельтамивир в комбинации с лекарственными средствами, имеющими узкую широту терапевтического действия (например, хлопропамид, 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 нарушения со стороны психики, 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 лекарственные средства.

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

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

Вакцинация

Препарат Осельтамивир-натив не является заменой вакцинации.

Профилактический прием препарата Осельтамивир-натив возможен по эпидемиологическим показаниям.

Применение у особых групп пациентов

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

Препарат Осельтамивир-натив в данной лекарственной форме не следует назначать детям младше 1 года.

Инструкции по применению, обращению и уничтожению

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат Осельтамивир-натив с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния осельтамивира на способность управлять транспортными средствами и механизмами, а также на занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось. Исходя из профиля безопасности, влияние осельтамивира на данные виды деятельности маловероятно.

Форма выпуска

Капсулы 75 мг.

По 10 капсул в банку из полиэтилентерефталата, укупоренную крышкой из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него. На банку наклеивают этикетку.

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

По 1 банке/1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечение срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель/ организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: РФ, 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск,

ул. Октябрьская, д. 13

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Производитель/ Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Заместитель генерального директора
ООО «Натива» В.Ю. Зубарев