

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Осетафлю, 75 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: осельтамивир

Каждая капсула содержит 75 мг осельтамивира (в виде фосфата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы № 2. Корпус серого цвета, крышечка желтого цвета.

Содержимое капсул – гранулированный порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Лечение

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

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

Профилактика

Прием препарата необходимо начинать не позднее 2 суток после контакта с заболевшим

человеком. По 75 мг 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с заболевшим человеком. Во время сезонной эпидемии гриппа — по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель.

Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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 осельтамивира следует уменьшить до 30 мг два раза в сутки в течение 5 дней (см. раздел 6.6., подраздел «Экстемпоральное приготовление суспензии»).

У пациентов 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 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 осельтамивира следует уменьшить до 30 мг один раз в сутки (см. раздел 6.6., подраздел «Экстемпоральное приготовление суспензии»).

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 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 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы для профилактики или лечения гриппа не требуется.

Пациенты с ослабленным иммунитетом (после трансплантации)

Лечение

Рекомендованная продолжительность терапии осельтамивиром у пациентов с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней. Коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.8., 5.1. и 5.2.). Прием препарата необходимо начинать не позднее 2 суток с момента развития симптомов заболевания.

Сезонная профилактика

Для сезонной профилактики гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом в возрасте ≥ 1 года – в течение 12 недель, коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат Осетафлю не следует назначать детям до 1 года.

Лечение

Подростки в возрасте ≥ 12 лет

По 75 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней.

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Дети с массой тела > 40 кг, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по одной капсуле 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Для детей в возрасте от 1 года возможно экстемпоральное приготовление суспензии с использованием капсул 75 мг (см. раздел 6.6., подраздел «Экстемпоральное приготовление суспензии»).

Применять осельтамивир следует 2 раза в сутки в течение 5 дней согласно нижеприведенной таблице:

Масса тела	Рекомендованная доза на один прием	Количество смеси осельтамивира на один прием
≤ 15 кг	30 мг	2 мл
> 15 –23 кг	45 мг	3 мл
> 23 –40 кг	60 мг	4 мл

> 40 кг	75 мг	5 мл
---------	-------	------

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11094
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Профилактика

Подростки в возрасте ≥ 12 лет

Прием препарата необходимо начинать не позднее 2 суток после контакта с заболевшим человеком. По 75 мг 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с заболевшим человеком. Во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель.

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Дети с массой тела > 40 кг, которые могут проглатывать капсулы, также могут получать профилактическую терапию, принимая по одной капсуле 75 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Для детей в возрасте от 1 года возможно экстенпоральное приготовление суспензии с использованием капсул 75 мг (см. раздел 6.6., подраздел «Экстенпоральное приготовление суспензии»).

Применять осельтамивир следует 1 раз в сутки в течение 10 дней согласно нижеприведенной таблице:

Масса тела	Рекомендованная доза на один прием	Количество смеси осельтамивира на один прием
≤ 15 кг	30 мг	2 мл
> 15–23 кг	45 мг	3 мл
> 23–40 кг	60 мг	4 мл
> 40 кг	75 мг	5 мл

Способ применения

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

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.

Инструкции по экстенпоральному приготовлению суспензии лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к осельтамивиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин);
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Детский возраст до 1 года.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

Применение в комбинации с препаратами, имеющими узкую широту терапевтического действия (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон) (см. раздел 4.5.).

Осельтамивир эффективен только в отношении заболевания, вызванного вирусом гриппа. Данные об эффективности осельтамивира при терапии заболеваний, вызванных иными агентами, отсутствуют (см. раздел 5.1.).

Препарат Осетафлю не является заменой вакцинации.

Использование препарата Осетафлю не должно влиять на оценку пациентов при проведении ежегодной вакцинации против гриппа.

Защита от гриппа длится только до тех пор, пока применяется препарат Осетафлю.

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. раздел 5.1., пункт «Резистентность»).

Таким образом, при назначении препарата необходимо учитывать самую последнюю доступную информацию о чувствительности циркулирующего вируса к осельтамивиру.

Тяжелое сопутствующее заболевание

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 (см. раздел 5.1.). Однако у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом лечение гриппа следует проводить на протяжении

10 дней, так как клинические исследования при более коротком курсе терапии не проводились.

Сердечная/дыхательная недостаточность

Эффективность осельтамивира при лечении и профилактике гриппа у пациентов с хронической сердечной и/или дыхательной недостаточностью не установлена. В данной популяции пациентов частота возникновения осложнений была сопоставима в группе лечения и группе плацебо.

Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести

У взрослых пациентов и подростков (13-17 лет) с тяжелой степенью почечной недостаточности при лечении и профилактике гриппа рекомендуется коррекция дозы. Клинические данные для коррекции дозы у младенцев и детей (в возрасте от 1 года и старше) с почечной недостаточностью отсутствуют (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Психоневрологические нарушения

У пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших осельтамивир, были зарегистрированы психоневрологические нарушения. Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших осельтамивир.

Следует тщательно мониторировать пациентов на предмет изменений в поведении, риск и польза продолжения терапии должны быть оценены для каждого пациента индивидуально (см. раздел 4.8.).

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 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. раздел 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.

Выведение с мочой

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 узкую широту терапевтического действия (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон), 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 без гриппа, стабильных на варфарине).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Неблагоприятный исход беременности и аномалии развития плода, а также риск серьезных врожденных пороков развития, в том числе врожденных пороков сердца, связаны с заболеванием гриппом.

Большое количество данных о воздействии осельтамивира у беременных женщин в ходе пострегистрационного применения и наблюдательных исследований (более 1000 пациентов на первом триместре беременности) не указывают ни на пороки развития, ни на фето/неонатальную токсичность осельтамивира.

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 увеличен. В данном исследовании частота развития тяжелых врожденных пороков сердца после применения осельтамивира в течение первого триместра беременности составляла 1,76 % (7 младенцев из 397 беременностей) по сравнению с 1,01 % при беременности в общей популяции без применения 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.

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

Применение осельтамивира при беременности возможно в случае необходимости и после оценки имеющейся информации о безопасности и пользе (информацию о пользе применения препарата у беременных женщин см. в разделе 5.1., подраздел «Клиническая эффективность и безопасность», пункт «*Исследования естественной гриппозной инфекции*», подпункт «*Лечение гриппа у беременных женщин*»), а также патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа.

Лактация

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. Ограниченные данные показывают, что осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко, создавая субтерапевтические концентрации в крови грудного ребенка. При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать их сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

При беременности и в период грудного вскармливания осельтамивир применяют только в случае, если ожидаемая явная польза для кормящей матери превышает риск для ребенка.

Фертильность

На основании доклинических данных не ожидается, что осельтамивир влияет на фертильность мужчин или женщин (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат не влияет, либо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности осельтамивира основан на данных 6049 взрослых пациентов/подростков и 1473 детей с гриппом, получавших осельтамивир или плацебо, а также на данных 3990 взрослых пациентов/подростков и 253 детей, получающих осельтамивир или плацебо/не получавших терапии в клинических исследованиях по профилактике гриппа.

Кроме того, 199 взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом получили осельтамивир для лечения гриппа, и 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (в том числе 18 детей, 10 из которых получали осельтамивир и 8 – плацебо) получили осельтамивир 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 по профилактике – 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 часто встречающейся НР была рвота.

У большинства пациентов данные НР не приводили к отмене терапии осельтамивиром. Серьезные НР, перечисленные ниже, редко отмечались с момента выхода осельтамивира на рынок: 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. раздел 4.4.).

Список нежелательных реакций представлен в табличном формате ниже.

Табличное резюме 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 НР, возникавшие наиболее часто 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).

В исследованиях по профилактике гриппа профиль безопасности у пациентов, получавших рекомендованную дозу осельтамивира (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 осельтамивиром у взрослых пациентов и подростков или в ходе пострегистрационного наблюдения.

Нежелательная лекарственная реакция Класс систем органов	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Бронхит	Часто
Herpes simplex	Часто
Назофарингит	Часто
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
Синусит	Часто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Тромбоцитопения	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Реакции гиперчувствительности	Нечасто
Анафилактические реакции	Редко
Анафилактоидные реакции	Редко
<i>Психические нарушения</i>	
Беспокойство	Редко
Аномальное поведение	Редко
Тревожность	Редко
Спутанность сознания	Редко
Бред	Редко
Делирий	Редко
Галлюцинации	Редко
Ночные кошмары	Редко
Причинение себе телесного повреждения	Редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	Очень часто
Бессонница	Часто
Изменение сознания	Нечасто
Судороги	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нарушение зрения	Редко
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Аритмия	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Кашель	Часто
Боль в горле	Часто
Ринорея	Часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Тошнота	Очень часто
Рвота	Часто

Боль в животе (включая боль в верхней части живота)	Часто
Диспепсия	Часто
Желудочно-кишечные кровотечения	Редко
Геморрагический колит	Редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Повышение активности «печеночных» ферментов	Нечасто
Фульминантный гепатит	Редко
Печеночная недостаточность	Редко
Гепатит	Редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Экзема	Нечасто
Дерматит	Нечасто
Сыпь	Нечасто
Крапивница	Нечасто
Ангионевротический отек	Редко
Мультиформная эритема	Редко
Синдром Стивенса-Джонсона	Редко
Токсический эпидермальный некролиз	Редко
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Боль	Часто
Головокружение (включая вертиго)	Часто
Утомляемость	Часто
Лихорадка	Часто
Боль в конечностях	Часто

Лечение и профилактика гриппа у детей

В клинических исследованиях осельтамивира при лечении гриппа принимали участие 1473 ребенка (включая в целом здоровых детей 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 лекарственной форме «суспензия». Всего 158 детей получали рекомендованную дозу осельтамивира 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 НР, наиболее часто сообщаемые в ходе клинических исследований у детей.

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

Нежелательная лекарственная реакция Класс систем органов	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Средний отит	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	Часто

<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Конъюнктивит (включая покраснения глаз, выделения и боль)	Часто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Боль в ухе	Часто
Нарушения со стороны барабанной перепонки	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Кашель	Очень часто
Заложенность носа	Очень часто
Ринорея	Часто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Рвота	Очень часто
Боль в животе (включая боль в верхней части живота)	Часто
Диспепсия	Часто
Тошнота	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Дерматит (включая аллергический и атопический дерматит)	Нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны нервной системы и психики

Гриппозная инфекция может ассоциироваться с различными неврологическими симптомами и изменениями поведения, включая такие симптомы, как галлюцинации, делирий, и аномальное поведение. В некоторых случаях они могут привести к смертельному исходу.

Данные явления могут возникать как на фоне развития энцефалопатии или энцефалита, так и отдельно, без явного тяжелого заболевания.

В пострегистрационных сообщениях у пациентов, которые получали осельтамивир для лечения гриппа, отмечались судороги и делирий (включая такие симптомы, как нарушение сознания, спутанность сознания, аномальное поведение, бред, галлюцинации, беспокойство, тревожность, ночные кошмары). Эти случаи редко сопровождалось опасными для жизни активностями или летальным исходом. Данные явления были зарегистрированы в основном среди детей и подростков и часто имели внезапное начало и быстрое разрешение.

Роль осельтамивира в развитии данных явлений неизвестна. Указанные психоневрологические нарушения также были зарегистрированы у пациентов с гриппом, не получавших осельтамивир.

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 с летальным исходом.

Прочие особые популяции

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

Популяция, включенная в исследования по лечению гриппа, состояла из в целом здоровых взрослых/подростков и пациентов группы риска (риск 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 в целом здоровых взрослых/подростков.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом оценивалось в двух клинических исследованиях: пациенты получали стандартную дозу или повышенную дозу (двойную или тройную) осельтамивира (см. раздел 5.1.). Профиль безопасности осельтамивира, наблюдаемый в данных исследованиях, был сопоставим с таковым в предыдущих клинических исследованиях, в которых осельтамивир применялся для лечения пациентов с нормальным иммунитетом среди всех возрастных групп (здоровые пациенты или пациенты из группы риска, например, с дыхательной и/или сердечной недостаточностью). Наиболее частым нежелательным явлением у детей с ослабленным иммунитетом была рвота (28 %).

В ходе 12-недельного исследования по профилактике 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 ранее наблюдаемым профилем осельтамивира в клинических исследованиях по профилактике.

Дети

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 опрелость (см. раздел 5.2.).

Данные о детях в постконцептуальном возрасте до 36 недель недостаточны.

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

Дети с бронхиальной астмой в анамнезе

В целом профиль нежелательных реакций у детей с бронхиальной астмой в анамнезе был сопоставим с таковым в целом у здоровых детей.

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В большинстве случаев передозировка в ходе клинических исследований и при пострегистрационном применении осельтамивира не сопровождалась какими-либо нежелательными явлениями. В остальных случаях симптомы передозировки соответствовали нежелательным явлениям (см. раздел 4.8.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы нейраминидазы.

Код АТХ: J05AN02

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. 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. Медиана значения IC_{50} для вируса гриппа В несколько выше и составляет 8,5 нМ.

Клиническая эффективность и безопасность

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 против гриппа.

Исследования естественной гриппозной инфекции

В клинических исследованиях, проведенных во время сезонной инфекции гриппа, пациенты начинали получать осельтамивир не позднее 40 ч после появления первых симптомов гриппозной инфекции. 97 % пациентов были инфицированы вирусом гриппа А и 3 % пациентов – вирусом гриппа В. Осельтамивир значительно сокращал период клинических проявлений гриппозной инфекции (на 32 ч). 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. Более того, 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 четкие доказательства эффективности препарата в отношении вторичных критериев эффективности, относящихся к противовирусной 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 старческого возраста, 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 достигли 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 осельтамивир и плацебо не было, однако период повышения температуры при приеме осельтамивира сокращался примерно на 1 день. Доля пациентов, выделяющих

вирус на 2-ой и 4-ый день, становилась значительно меньше. Профиль безопасности осельтамивира у пациентов группы риска не отличался от такового в общей популяции взрослых пациентов.

Лечение гриппа у беременных женщин

Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Однако результаты пострегистрационных и ретроспективных наблюдательных исследований продемонстрировали пользу предлагаемого режима дозирования для данной популяции пациентов в отношении снижения заболеваемости/смертности. Результаты фармакокинетического анализа показали более низкую экспозицию активного метаболита, тем не менее, изменение режима дозирования у беременных женщин при проведении терапии или профилактики не рекомендуется (см. раздел 5.2., подраздел «Беременные женщины»).

Лечение гриппа у детей

У детей в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5,3 года), имевших лихорадку ($\geq 37,8$ °C) 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 ч после появления первых симптомов гриппозной инфекции) значительно снижал продолжительность заболевания (на 35,8 ч) 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 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 осельтамивиром объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) 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 также 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 контактировавших лиц на 92 %.

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

У лиц пожилого и старческого возраста, находившихся в домах для 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 препарат в течение 42 дней.

Профилактика гриппа у детей

Профилактическая эффективность осельтамивира при естественной гриппозной инфекции была продемонстрирована у детей 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.

Профилактика гриппа у лиц с ослабленным иммунитетом

У лиц с ослабленным иммунитетом при сезонной гриппозной инфекции и при отсутствии вирусывыделения 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 препарата/плацебо), а также положительного результата обратно-транскриптазной полимеразной цепной реакции на РНК вируса гриппа.

Лечение гриппа у пациентов (детей, подростков и взрослых) с ослабленным иммунитетом

В рандомизированном двойном слепом исследовании оценки профиля безопасности осельтамивира и его влияния на развитие резистентности вируса гриппа (первичный анализ) у пациентов с ослабленным иммунитетом и гриппозной инфекцией принимали участие 151 взрослый пациент, 7 подростков (> 12 лет) и 9 детей. Эти пациенты были

пригодны так же и для оценки эффективности осельтамивира (вторичный небустерный анализ).

В исследование были также включены пациенты после трансплантации солидных органов, гематопозитических стволовых клеток, ВИЧ+ пациенты с числом CD4+ клеток < 500 клеток/мм³, пациенты, получавшие иммуносупрессивную терапию, а также пациенты со злокачественным гемобластомом.

Пациенты были рандомизированы в группу лечения осельтамивиром на протяжении 10 дней (группа стандартной дозы 75 мг 2 раза в сутки – 73 взрослых пациента, 4 подростка и 4 ребенка; группа двойной дозы 150 мг 2 раза в сутки – 78 взрослых пациентов, 3 подростка и 5 детей) в течение 96 часов с момента развития симптомов гриппа. Для детей доза была скорректирована в зависимости от массы тела.

Среднее время разрешения симптомов гриппа у взрослых пациентов и подростков было сопоставимо в группе стандартной дозы (103,4 часа, 95 % доверительный интервал 75,4–122,7) и в группе двойной дозы (107,2 часа, 95 % доверительный интервал 63,9–140,0).

Время разрешения симптомов гриппа у детей сильно различалось, что вызывает сложности в интерпретации результатов из-за маленького размера выборки пациентов.

Соотношение взрослых пациентов с вторичными инфекциями было также сопоставимо (8,2 % в группе стандартной дозы и 5,1 % в группе двойной дозы). Среди детей и подростков только у 1 пациента (подростка) в группе стандартной дозы развилась вторичная инфекция (бактериальный синусит).

Исследование фармакодинамики и фармакокинетики было проведено с участием детей с сильно ослабленным иммунитетом (≤ 12 лет, $n = 30$), которые получали осельтамивир в стандартной дозе, скорректированной по массе тела (75 мг 2 раза в сутки), и в тройной дозе (225 мг 2 раза в сутки) по адаптивной схеме приема 5–20 дней (средняя продолжительность лечения 9 дней). У пациентов в группе стандартной дозы не отмечались вторичные бактериальные инфекции (бронхит и синусит), о 2 случаях их развития сообщалось у пациентов в группе тройной дозы.

Данные из двух исследований фармакокинетики и фармакодинамики подтверждают экстраполяцию эффективности препарата у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом на пациентов детского возраста (< 18 лет) с ослабленным иммунитетом (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Резистентность

Клинические исследования

Риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или явной резистентностью к осельтамивиру изучался в клинических исследованиях.

Появление резистентности вируса к осельтамивиру чаще наблюдалось у детей, чем у взрослых пациентов (18 % у младенцев в возрасте < 1 года и < 1 % у взрослых пациентов).

У детей с резистентным к осельтамивиру вирусом носительство, как правило, имело более продолжительный характер по сравнению с субъектами с вирусом, обладающим чувствительностью.

Однако вызванная терапией резистентность к осельтамивиру не влияла на терапевтический ответ и не вызывала продления симптомов гриппа.

У взрослых пациентов и подростков с ослабленным иммунитетом, получавших осельтамивир в стандартной дозе (14,5 %, 10 пациентов из 69) или двойной дозе (2,7 %, 2/74), на протяжении 10 дней, частота развития резистентности к осельтамивиру в среднем была выше, чем у взрослых пациентов и подростков с нормальным иммунитетом, также получавших осельтамивир.

Большинство взрослых пациентов с резистентностью перенесли трансплантацию (8/10 пациентов в группе стандартной дозы и 2/2 пациента в группе двойной дозы).

Большая часть пациентов-носителей осельтамивир-резистентного вируса была инфицирована вирусом гриппа типа А; носительство имело продолжительный характер. Частота развития резистентности к осельтамивиру у детей, получающих осельтамивир, в двух исследованиях по изучению резистентности составила 20,7 % (6 пациентов из 29). Из 6 детей с обнаруженной резистентностью к осельтамивиру, возникшей после начала лечения, 3 пациента получали стандартную дозу и 3 – высокую (двойную или тройную дозу). У большинства пациентов был острый лимфоидный лейкоз и возраст ≤ 5 лет.

Частота развития резистентности к осельтамивиру в клинических исследованиях

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности	
	Фенотипирование*	Гено-и фенотипирование*
Взрослые и подростки	21/2382 (0,88 %)	27/2396 (1,13 %)
Дети (1-12 лет)	71/1726 (4,11 %)	78/1727 (4,52 %)
Младенцы (< 1 года)	13/71 (18,31 %)	13/71 (18,31 %)

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

Профилактика гриппа

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 Н275Y, 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Осельтамивир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и экстенсивно превращается в активный метаболит под действием печеночных и кишечных эстераз. Концентрации активного метаболита в плазме определяются в пределах 30 мин, время достижения максимальной концентрации 2-3 ч, 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 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 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 – 3 %. Связь пролекарства с белками плазмы – 42 %, что недостаточно, чтобы служить причиной существенных лекарственных взаимодействий.

Биотрансформация

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 P450.

Элиминация

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 % принятого препарата. Период полувыведения активного метаболита 6-10 ч.

Почечная недостаточность

При применении осельтамивира (100 мг два раза в сутки в течение 5 дней) у пациентов с различной степенью поражения почек площадь под кривой «концентрация активного метаболита в плазме - время» ($AUC_{\text{осельтамивира карбоксилата}}$) 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.

Печеночная недостаточность

Полученные *in vitro* и в исследованиях на животных данные об отсутствии значительного повышения AUC осельтамивира или его активного метаболита при нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести были подтверждены и в клинических исследованиях (см. раздел 4.2., подраздел «Особые группы пациентов»). Безопасность и фармакокинетика осельтамивира у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого и старческого возраста (65-78 лет) экспозиция активного метаболита в равновесном состоянии на 25-35 % выше, чем у более молодых пациентов при назначении аналогичных доз осельтамивира. Период полувыведения препарата у пациентов пожилого и старческого возраста существенно не отличался от такового у

более молодых пациентов. С учетом данных по экспозиции препарата и его переносимости пациентами пожилого и старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

Беременные женщины

В ходе объединенного анализа популяционной фармакокинетики было выявлено, что применение осельтамивира в дозе, указанной в разделе 4.2., приводит к более низкой экспозиции активного метаболита (в среднем на 30 % в течение всех триместров беременности) у беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами. Наименьшая расчетная экспозиция, тем не менее, остается выше ингибирующих концентраций (значения IC_{95}), одновременно находясь на уровне терапевтического воздействия для ряда штаммов вируса гриппа. Кроме того, результаты наблюдательных исследований выявляют пользу существующего режима дозирования в указанной популяции пациентов. Таким образом, изменение режима дозирования у беременных женщин при проведении терапии или профилактики гриппа не рекомендуется (см. раздел 5.1., подраздел «Клиническая эффективность и безопасность», пункт «Исследования естественной гриппозной инфекции», подпункт «Лечение гриппа у беременных женщин»).

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Анализ популяционной фармакокинетики указывает на увеличение экспозиции (до 50 %) активного метаболита осельтамивира у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом по сравнению с пациентами с нормальным иммунитетом (как указано в разделе 4.2.). При этом клиренс креатинина в этих группах остается сопоставимым.

Наличие сниженного иммунитета у взрослых пациентов не требует коррекции дозы осельтамивира, благодаря высокому пределу безопасности активного метаболита. Тем не менее, у взрослых пациентов с поражением почек дозы необходимо корректировать в соответствии с информацией, представленной в разделе 4.2.

Дети

Фармакокинетику осельтамивира изучали у детей от 1 до 16 лет в фармакокинетическом исследовании с однократным приемом препарата и в клиническом исследовании по изучению многократного приема препарата 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 препарата в дозе 2 мг/кг и однократных доз в 30 мг или 45 мг в соответствии с рекомендациями по дозированию для детей и экстенпоральному приготовлению суспензии, приведенными в разделе 4.2., 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.

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.

Канцерогенность

Результаты 3-х исследований по выявлению канцерогенного потенциала (двух 2-х летних исследований на крысах и мышах для осельтамивира и одного 6-ти 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 генеративную 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 эмбрио-фетальное 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/сутки и 0,3 мг/сутки, соответственно.

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 (657 мг/кг и выше) осельтамивира не оказывали влияния на взрослых крыс, данные дозы оказывали токсическое действие на незрелых 7-дневных детенышей крыс, в том числе приводили к гибели животных. 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

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Повидон К-30

Натрия кроскармеллоза

Тальк

Натрия стеарила фумарат

Капсула твердая желатиновая:

Корпус:

Желатин

Краситель железа оксид черный

Титана диоксид

Крышечка:

Желатин

Краситель железа оксид красный

Краситель железа оксид желтый

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 капсул в контурную ячейковую упаковку из двухслойной пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

1 контурная ячейковая упаковка вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму.

Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

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 (см. раздел 4.2., подраздел «Способ применения») 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 Осетафлю 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 Осетафлю 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:

Масса тела*	Рекомендованная доза	Количество смеси осельтамивира на один прием
-------------	----------------------	--

≤ 15 кг	30 мг	2 мл
> 15-23 кг	45 мг	3 мл
> 23-40 кг	60 мг	4 мл

* Для детей с массой тела ≤ 40 кг, в возрасте от 1 до 8 лет

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.

Необходимо повторять данную процедуру перед каждым приемом препарата.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ИРВИН 2», 140000, Московская область, г. Люберцы, ул. Котельническая, д. 13, помещение 11, комната 1.

Тел./факс: +7 (495) 800-77-87.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «ИРВИН 2», 115230, г. Москва, 1-й Нагатинский проезд, дом 10, стр. 1, а/я 332.

Тел./факс +7 (495) 800-77-87.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Осетарлю доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.06.2023 № 11094
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)