

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Номидес, 12 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: осельтамивир.

1 г порошка для приготовления суспензии для приема внутрь содержит 30 мг осельтамивира (в виде фосфата).

1 мл приготовленной суспензии содержит 12 мг осельтамивира (в виде фосфата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Мелкий гранулированный порошок от белого до светло-желтого цвета, с фруктовым запахом. Допускается комкование.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Лечение гриппа

Препарат Номидес показан к применению для лечения гриппа у взрослых и детей, включая доношенных новорожденных, при наличии типичных для гриппа симптомов в период циркуляции вируса гриппа в общей популяции. Эффективность была доказана в случае начала терапии в течение двух суток с момента развития симптомов заболевания.

Профилактика гриппа

- Препарат Номидес показан к применению для постконтактной профилактики гриппа у взрослых и детей в возрасте от 1 года после контакта с клинически диагностированным гриппом в период циркуляции вируса гриппа в общей популяции.
- Должное использование препарата Номидес для профилактики гриппа следует определять в каждом конкретном случае согласно обстоятельствам и потребностям защиты популяции. В исключительных случаях (например, в случае несоответствия между циркулирующим штаммом вируса и вакциной, а также в период пандемии)

может быть рассмотрена возможность сезонной профилактики у лиц в возрасте от 1 года.

- Препарат Номидес показан к применению для постконтактной профилактики гриппа у детей в возрасте до 1 года во время вспышки пандемии гриппа (см. раздел 5.2).

Препарат Номидес не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа должно определяться на основе официальных рекомендаций. Решения относительно приема осельтамивира для лечения и профилактики гриппа должны приниматься с учетом данных о циркулирующих вирусах гриппа, доступной информации о моделях лекарственной чувствительности для каждого времени года и влияния заболевания в различных географических регионах и популяциях пациентов (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и подростки в возрасте 13–17 лет

Лечение

Рекомендованная доза для приема внутрь для взрослых и подростков (13 – 17 лет) составляет 75 мг (6,25 мл суспензии) осельтамивира два раза в сутки в течение 5 дней.

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 5 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней* Пациенты с ослабленным иммунитетом	Количество суспензии препарата Номидес на один прием
>40 кг	75 мг два раза в сутки	75 мг два раза в сутки	6,25 мл

*Рекомендованная продолжительность лечения пациентов с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней. Более подробную информацию см. в подразделе «Особые группы пациентов / Пациенты с ослабленным иммунитетом».

Прием препарата следует начать как можно раньше: в течение первых двух суток с момента развития симптомов заболевания гриппом.

Постконтактная профилактика

Рекомендованная доза для профилактики гриппа после близкого контакта с заболевшим гриппом человеком составляет 75 мг (6,25 мл суспензии) осельтамивира для взрослых и подростков (13 – 17 лет) один раз в сутки в течение 10 дней.

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 10 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней* Пациенты с ослабленным иммунитетом	Количество суспензии препарата Номидес на один прием
>40 кг	75 мг один раз в сутки	75 мг один раз в сутки	6,25 мл

Прием препарата следует начать как можно раньше: в течение двух суток с момента контакта с заболевшим гриппом человеком.

Профилактика во время эпидемии гриппа в общей популяции

Для профилактики гриппа во время вспышки эпидемии в общей популяции рекомендован прием 75 мг (6,25 мл суспензии) осельтамивира один раз в сутки в течение до 6 недель (или до 12 недель у пациентов с ослабленным иммунитетом, см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа у пациентов с нарушением функции печени не требуется. Исследования у пациентов детского возраста с нарушением функции печени не проводились.

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение

У взрослых и подростков (13 – 17 лет) с нарушением функции почек средней или тяжелой степени тяжести рекомендуется коррекция дозы. В таблице ниже подробно представлены рекомендованные дозы.

Клиренс креатинина	Рекомендованная доза для лечения	Количество суспензии препарата Номидес на один прием
>60 (мл/мин)	75 мг два раза в сутки	6,25 мл
>30 до 60 (мл/мин)	30 мг два раза в сутки	2,50 мл
>10 до 30 (мл/мин)	30 мг один раз в сутки	2,50 мл
≤10 (мл/мин)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	30 мг после каждого сеанса гемодиализа	2,50 мл
Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе *	30 мг разовая доза	2,50 мл

*Данные, полученные из исследований у пациентов, находящихся на постоянном перитонеальном диализе в амбулаторных условиях (ПАПД); ожидается, что клиренс осельтамивира карбоксилата будет выше, когда применяется автоматизированный перитонеальный диализ (АПД). Метод лечения может быть изменен с АПД на ПАПД на усмотрение нефролога.

Профилактика

У взрослых и подростков (13 – 17 лет) с нарушением функции почек средней или тяжелой степени тяжести рекомендуется коррекция дозы, как описано в таблице ниже.

Клиренс креатинина	Рекомендованная доза для профилактики	Количество суспензии препарата Номидес на один прием
>60 (мл/мин)	75 мг один раз в сутки	6,25 мл
>30 до 60 (мл/мин)	30 мг один раз в сутки	2,50 мл
>10 до 30 (мл/мин)	30 мг каждые вторые сутки	2,50 мл
≤10 (мл/мин)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	30 мг после каждого второго сеанса гемодиализа	2,50 мл
Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе*	30 мг один раз в неделю	2,50 мл

*Данные, полученные из исследований у пациентов, находящихся на ПАПД; ожидается, что клиренс осельтамивира карбоксилата будет выше, когда применяется АПД. Метод лечения может быть изменен с АПД на ПАПД на усмотрение нефролога.

Дать какие-либо рекомендации по дозированию у детей в возрасте от 0 до 12 лет с нарушением функции почек невозможно из-за отсутствия доступных клинических данных.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется, за исключением пожилых пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени тяжести.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение

Рекомендованная продолжительность терапии осельтамивиром у пациентов с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1). Коррекции дозы не требуется. Прием препарата следует начать как можно раньше: в течение первых двух суток с момента развития симптомов заболевания гриппом.

Сезонная профилактика

Для пациентов с ослабленным иммунитетом оценивали продление сезонной профилактики до 12 недель (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Дети

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Лечение

Скорректированные по массе тела режимы дозирования, рекомендованные для лечения детей в возрасте от 1 года, составляют:

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 5 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней* Пациенты с ослабленным иммунитетом	Количество суспензии препарата Номидес на один прием
10–15 кг	30 мг два раза в сутки	30 мг два раза в сутки	2,50 мл
>15–23 кг	45 мг два раза в сутки	45 мг два раза в сутки	3,75 мл
>23–40 кг	60 мг два раза в сутки	60 мг два раза в сутки	5,00 мл
>40 кг	75 мг два раза в сутки	75 мг два раза в сутки	6,25 мл

*Рекомендованная продолжительность лечения детей (≥ 1 год) с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней. Более подробную информацию см. в подразделе «Особые группы пациентов / Пациенты с ослабленным иммунитетом».

Прием препарата следует начать как можно раньше: в течение первых двух суток с момента развития симптомов заболевания гриппом.

Постконтактная профилактика

Рекомендованная доза препарата Номидес для постконтактной профилактики составляет:

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 10 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней* Пациенты с ослабленным иммунитетом	Количество суспензии препарата Номидес на один прием
10–15 кг	30 мг один раз в сутки	30 мг один раз в сутки	2,50 мл
>15–23 кг	45 мг один раз в сутки	45 мг один раз в сутки	3,75 мл
>23–40 кг	60 мг один раз в сутки	60 мг один раз в сутки	5,00 мл
>40 кг	75 мг один раз в сутки	75 мг один раз в сутки	6,25 мл

Профилактика во время эпидемии гриппа в общей популяции

Профилактика во время эпидемии гриппа у детей в возрасте до 12 лет не изучалась.

Дети в возрасте от 0 до 1 года

Лечение

Рекомендованная терапевтическая доза для детей в возрасте от 0 до 12 месяцев составляет 3 мг/кг два раза в сутки. Это основывается на фармакокинетических данных и данных по безопасности, которые показывают, что при применении этой дозы у детей в возрасте от 0 до 12 месяцев обеспечиваются плазменные концентрации пролекарства и активного метаболита, которые предполагают обеспечение эффективности и профиля безопасности, сопоставимых с таковыми у взрослых и более старших детей (см. раздел 5.2). Для лечения детей от 0 до 12 месяцев рекомендуются следующий режим дозирования:

Масса тела*	Рекомендованная доза в течение 5 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней** Пациенты с ослабленным иммунитетом	Количество суспензии препарата Номидес на один прием
3 кг	9 мг два раза в сутки	9 мг два раза в сутки	0,75 мл
4 кг	12 мг два раза в сутки	12 мг два раза в сутки	1 мл
5 кг	15 мг два раза в сутки	15 мг два раза в сутки	1,25 мл
6 кг	18 мг два раза в сутки	18 мг два раза в сутки	1,5 мл
7 кг	21 мг два раза в сутки	21 мг два раза в сутки	1,75 мл
8 кг	24 мг два раза в сутки	24 мг два раза в сутки	2 мл
9 кг	27 мг два раза в сутки	27 мг два раза в сутки	2,25 мл
10 кг	30 мг два раза в сутки	30 мг два раза в сутки	2,5 мл

*Настоящая таблица не содержит всех возможных вариантов массы тела пациентов данной популяции. Для всех пациентов в возрасте до 1 года применяется дозировка 3 мг/кг вне зависимости от массы тела пациента.

Лечение следует начать как можно раньше: в течение первых двух суток с момента развития симптомов заболевания гриппом.

** Рекомендованная продолжительность лечения детей (0–12 месяцев) с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней. Более подробную информацию см. в подразделе «Особые группы пациентов / Пациенты с ослабленным иммунитетом».

Данные рекомендации по режиму дозирования не подходят для недоношенных детей, т.е. детей с гестационным возрастом менее 36 недель. Для данной группы пациентов нет достаточного количества данных, им может потребоваться другая дозировка по причине незрелости физиологических функций.

Постконтактная профилактика

Профилактическая доза, рекомендованная для детей в возрасте до 1 года во время вспышки пандемии гриппа, составляет половину суточной терапевтической дозы. На основании клинических данных, полученных у детей в возрасте от 1 года и взрослых, профилактическая доза, соответствующая половинной терапевтической суточной дозе, клинически эффективна для того, чтобы избежать гриппа. Для детей в возрасте от 0 до 12 месяцев рекомендуется следующая профилактическая схема, адаптированная согласно возрасту (см. раздел 5.2 сведения о моделировании экспозиции):

Возраст	Рекомендованная доза в течение 10 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней Пациенты с ослабленным иммунитетом	Количество суспензии препарата Номидес на один прием
от 0 до 12 месяцев	3 мг/кг один раз в сутки	3 мг/кг один раз в сутки	0,25 мл/кг

Данные рекомендации по режиму дозирования не подходят для недоношенных детей, т.е. детей с гестационным возрастом менее 36 недель. Для данной группы пациентов нет достаточного количества данных, им может потребоваться другая дозировка по причине незрелости физиологических функций.

Профилактика во время эпидемии гриппа в общей популяции

Профилактика во время эпидемии гриппа у детей в возрасте от 0 до 12 месяцев не изучалась.

Способ применения

Внутрь.

Для дозирования суспензии использовать прилагающийся шприц. Необходимое количество суспензии отобрать из флакона дозирующим шприцем, перенести в мерный стаканчик и принимать внутрь.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата (экстемпоральное приготовление суспензии препарата Номидес) перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к осельтамивиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 Номидес не является заменой вакцинации.

Применение осельтамивира не должно влиять на оценку пациентов при проведении ежегодной вакцинации против гриппа.

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

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).

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).

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 (см. раздел 5.1).

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).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит мальтитол. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические свойства осельтамивира, такие как его низкая степень связывания с белками и метаболизм, не зависящий от изофермента CYP450 и системы глюкуронидаз (см. раздел 5.2), позволяют предположить, что клинически значимые лекарственные взаимодействия по указанным механизмам маловероятны.

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 (ДИ) 0,51 до 5,98).

Клиническое значение данного результата до конца не ясно, так как исследование имело ограниченную мощность.

Кроме того, исследование было слишком небольшим, 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 препарата при беременности возможно в случае необходимости и после оценки имеющейся информации о безопасности и пользе (информацию о пользе применения препарата у беременных женщин см. раздел 5.1), 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 оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с 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, получавших осельтамивир или плацебо/не получавших терапии в клинических исследованиях по профилактике гриппа.

Кроме того, 245 пациентов с ослабленным иммунитетом (в том числе 7 подростков и 39 детей) получили осельтамивир для лечения гриппа, а 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).

Табличное резюме нежелательных реакций.

Список НР представлен в табличном формате ниже.

Для описания частоты НР используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$). Соответствующая категория присваивается НР 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. НР, выявленные в ходе клинических исследований по профилактике и лечению гриппа осельтамивиром у взрослых пациентов и подростков или в ходе пострегистрационного наблюдения.

Системно-органный класс	НР, распределенные согласно частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко

Инфекции и инвазии		Бронхит, <i>Herpes simplex</i> , назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит		
Нарушения со стороны крови и лимфатической				Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
Психические нарушения				Беспокойство, анормальное поведение, тревожность, спутанность сознания, бред, делирий, галлюцинации, ночные кошмары, причинение себе телесного повреждения
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Бессонница	Изменение сознания, судороги	
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушение зрения
Нарушения со стороны сердца			Аритмия	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, боль в горле, ринорея		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота, боль в животе (включая боль в верхней части живота), диспепсия		Желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» ферментов	Фульминантный гепатит, печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Экзема, дерматит, сыпь, крапивница	Ангioneвротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, головокружение (включая вертиго), утомляемость, лихорадка, боль в конечностях		

Лечение и профилактика гриппа у детей

В клинических исследованиях 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. НР, 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).

Системно-органный класс	НР, распределенные согласно частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Средний отит		
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения и боль)		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Боль в ухе	Нарушения со стороны барабанной перепонки	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, заложенность носа	Ринорея		

Желудочно-кишечные нарушения	Рвота	Боль в животе (включая боль в верхней части живота), диспепсия, тошнота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Дерматит (включая аллергический и атопический дерматит)	

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны нервной системы и психики

Гриппозная инфекция может ассоциироваться с различными неврологическими и поведенческими симптомами, включая такие явления, как галлюцинации, делирий и неадекватное 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, неадекватное поведение, бред, галлюцинации, беспокойство, тревожность, ночные кошмары). Эти случаи редко сопровождалось причинением себе телесного повреждения 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

Пациенты пожилого возраста 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 препарата, 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 (НЯ) 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

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 НЯ 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 НР 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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщения о передозировке осельтамивира были получены в ходе клинических исследований и при пострегистрационном применении. В большинстве случаев передозировка не сопровождалась какими-либо НЯ. В остальных случаях симптомы передозировки соответствовали НЯ, представленным в разделе 4.8.

Лечение

Для осельтамивира не существует известного специфического антидота.

Дети

О передозировке осельтамивира чаще сообщалось при применении у детей, чем у взрослых и подростков. Следует соблюдать осторожность при экстенпоральном приготовлении суспензии и при назначении препарата Номидес детям.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AH02

Механизм действия

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.

ОК тормозит рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма. Пероральный прием осельтамивира ингибирует репликацию и патогенность вируса гриппа типа А и В *in vivo* в исследованиях моделей гриппа у животных при дозах, аналогичных приему 75 мг человеком 2 раза в сутки.

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

Концентрация ОК, необходимая для ингибирования нейраминидазы на 50% (IC₅₀), составляет 0,1–1,3 нМ для вируса гриппа А и 2,6 нМ для вируса гриппа В. Медиана значений IC₅₀ для вируса гриппа В несколько выше и составляет 8,5 нМ.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа

Данное показание базируется на клинических исследованиях естественных случаев гриппа, в которых преобладающим был грипп А.

Осельтамивир эффективен только при заболеваниях, вызванных вирусом гриппа. Поэтому статистические данные анализа представлены только для инфицированных гриппом пациентов. В объединенном исследовании популяции, включающей положительных и отрицательных в отношении вируса гриппа пациентов (ИТТ), первичная эффективность снижалась пропорционально количеству отрицательных в отношении вируса гриппа пациентов. Во всей популяции, получавшей лечение, инфекция гриппа была подтверждена у 67% (диапазон от 46% до 74%) набранных пациентов. Из всех пожилых пациентов 64% были положительными в отношении вируса гриппа, и из всех пожилых пациентов с хронической сердечной и/или дыхательной недостаточностью 62% были положительными в отношении вируса гриппа. Во всех клинических исследованиях фазы III пациентов набирали только в период циркуляции вируса гриппа в локальной популяции.

Взрослые и подростки в возрасте 13 лет и старше

Отбирались те пациенты, которые сообщали о проявившихся симптомах заболевания в пределах 36 часов, у которых была лихорадка $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, сопровождающаяся хотя бы одним респираторным симптомом (кашель, назальные симптомы, боль в горле) и хотя бы одним

системным симптомом (миалгия, озноб/потливость, недомогание, усталость или головная боль). В объединенном анализе всех взрослых и подростков, положительных в отношении вируса гриппа (n=2413), включенных в исследования лечения, назначение осельтамивира 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней снизило среднюю продолжительность гриппа на один день по сравнению с группой плацебо, с 5,2 дня (95% ДИ 4,9–5,5 дня) до 4,2 дня (95% ДИ 4,0–4,4 дня; $p \leq 0,0001$).

Доля пациентов, у которых возникли осложнения со стороны нижних дыхательных путей, требующие лечения антибиотиками (в основном бронхита), уменьшилась с 12,7% (135/1063) в группе плацебо до 8,6% (116/1350) у пациентов, получавших лечение осельтамивиром ($p=0,0012$).

Лечение гриппа в популяциях высокого риска

Средняя продолжительность гриппа существенно не уменьшилась у пожилых субъектов (≥ 65 лет) и у пациентов с хронической сердечной и/или дыхательной недостаточностью, получавших осельтамивир 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней. В группе лечения осельтамивиром уменьшилась продолжительность периода лихорадки на один день. У пожилых пациентов, положительных в отношении вируса гриппа, под действием осельтамивира существенно уменьшилась частота возникновения осложнений со стороны нижних дыхательных путей, требующих лечения антибиотиками (в основном бронхита), с 19% (52/268) в группе плацебо до 12% (29/250) у пациентов, получавших лечение осельтамивиром ($p=0,0156$).

У положительных в отношении вируса гриппа пациентов с хронической сердечной и/или дыхательной недостаточностью, комбинированная частота возникновения инфекций нижних дыхательных путей, требующих лечения антибиотиками (в основном бронхита), в группе плацебо составляла 17% (22/133) и в группе, получавшей осельтамивир – 14% (16/118) ($p=0,5976$).

Лечение гриппа у беременных женщин

Контролируемых исследований применения осельтамивира 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).

Лечение гриппа у детей

В исследовании в целом здоровых детей (65% положительных в отношении гриппозной инфекции) в возрасте 1–12 лет (средний возраст 5,3 года), у которых была лихорадка ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) вместе с кашлем или насморком, у 67% пациентов был грипп А и у 33% – грипп В. Лечение осельтамивиром, начатое в течение 48 часов после развития симптомов заболевания, существенно уменьшало время, требующееся на лечение болезни (что определялось как одновременное восстановление нормального состояния здоровья, активности, уменьшение температуры, кашля и насморка) на 1,5 дня (95% ДИ 0,6–2,2 дня; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. Прием осельтамивира уменьшал частоту возникновения острого среднего отита с 26,5% (53/200) в группе плацебо до 16% (29/183) в группе пациентов, принимавших осельтамивир ($p = 0,013$).

В другое исследование были включены 334 ребенка с астмой в возрасте 6–12 лет, из которых 53,6% были положительны в отношении вируса гриппа. В группе, получавшей лечение осельтамивиром, средняя продолжительность заболевания существенно не уменьшилась. На 6 день (последний день лечения) в данной популяции объем форсированного выдоха за 1 секунду увеличивался на 10,8% в группе пациентов, принимавших осельтамивир, в сравнении с 4,7% в группе плацебо ($p = 0,0148$).

Показание к применению у детей в возрасте до 1 года основано на экстраполяции данных по эффективности у детей старшего возраста; рекомендованный режим дозирования базируется на данных фармакокинетического моделирования (см. раздел 5.2).

Лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа В

В целом, 15% положительной в отношении вируса гриппа популяции были инфицированы вирусом гриппа В; по данным различных исследований эта пропорция варьировала от 1 до 33%. Средняя продолжительность заболевания у пациентов с гриппом В существенно не отличалась между группами лечения в различных исследованиях. Для проведения анализа данные обо всех 504 пациентах, зараженных гриппом В, включенных во все исследования, были объединены. Осельтамивир сокращал время, требуемое для исчезновения всех симптомов, на 0,7 дня (95% ДИ 0,1–1,6 дня; $p = 0,022$) и продолжительность лихорадки ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), кашля и насморка на один день (95% ДИ 0,4–1,7 дня; $p < 0,001$), по сравнению с плацебо.

Лечение гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом

Рандомизированное двойное слепое исследование по оценке безопасности и характеристике эффектов осельтамивира на развитие резистентного вируса гриппа (первичный анализ) у инфицированных гриппом пациентов с ослабленным иммунитетом включало в себя 151 взрослого, 7 подростков и 9 детей для оценки эффективности

осельтамивира (вторичный анализ, не усилен). Исследование включало пациентов с трансплантированным солидным органом, пациентов с пересаженными гемопоэтическими стволовыми клетками, ВИЧ-положительных пациентов с числом клеток CD4+ <500 клеток/мм³, пациентов, получающих системную иммуносупрессивную терапию, а также пациентов с гематологической злокачественной опухолью. Эти пациенты были рандомизированы для лечения в течение 96 часов с момента развития симптомов на протяжении 10 дней. Терапия проводилась в следующем режиме: стандартная доза (75 мг или скорректированная на массу тела у детей) два раза в сутки (73 взрослых, 4 подростка и 4 ребенка) или двойная доза (150 мг или скорректированная на массу тела у детей) два раза в сутки (78 взрослых, 3 подростка и 5 детей) осельтамивира.

Медиана времени до разрешения симптомов (TTRS) у взрослых и подростков была схожа между группой приема стандартной дозы (103,4 часа [95% ДИ 75,4–122,7]) и группой приема двойной дозы (107,2 часа [95% ДИ 63,9–140,0]). TTRS у детей варьировала, и ее интерпретация весьма ограничена в связи с небольшим размером выборки. Количество пациентов с вторичными инфекциями из группы приема стандартной дозы и двойной дозы было сопоставимо (8,2% против 5,1%). В группе подростков и детей только один пациент (подросток) в группе стандартной дозы перенес вторичную инфекцию (бактериальный синусит).

Было проведено исследование фармакокинетики и фармакодинамики у детей с тяжелой иммунной недостаточностью (≤ 12 лет, $n=30$), получавших стандартную (75 мг или скорректированную на массу тела два раза в сутки) либо тройную (225 мг или скорректированную на массу тела два раза в сутки) дозу осельтамивира в течение адаптивного периода введения продолжительностью от 5 до 20 дней в зависимости от продолжительности периода вирусывыделения (средняя продолжительность лечения: 9 дней). Вторичные бактериальные инфекции в группе стандартной дозы зарегистрированы не были, тогда как в группе тройной дозы сообщалось о вторичных бактериальных инфекциях у двух пациентов (бронхит и синусит).

Профилактика гриппа

Эффективность осельтамивира для профилактики гриппа в естественных условиях была продемонстрирована в исследовании постконтактной профилактики в семьях и двух сезонных исследованиях профилактики. Во всех этих исследованиях первичным показателем эффективности была частота возникновения лабораторно диагностируемого гриппа. Вирулентность вируса гриппа не прогнозируема и варьирует в пределах региона и от сезона к сезону, поэтому варьирует и количество людей, которым требуется профилактика гриппа (number needed to treat – NNT).

Постконтактная профилактика

В одном исследовании у лиц, находившихся в контакте с заболевшим гриппом человеком (12,6% были вакцинированы против гриппа), начинали применение осельтамивира 75 мг один раз в сутки, в пределах двух суток после развития симптомов у пациента и продолжали в течение 7 дней. Диагноз гриппа был подтвержден в 163 случаях из 377 у нулевых пациентов. Осельтамивир существенно уменьшал частоту возникновения клинически выраженного гриппа у лиц, контактировавших с пациентами с подтвержденным гриппом, с 24/200 (12%) в группе плацебо до 2/205 (1%) в группе осельтамивира (92% уменьшение [95% ДИ 6–16, $p \leq 0,0001$]). У лиц, контактировавших с пациентами с подтвержденным гриппом, NNT составляло 10 (95% ДИ 9–12); и 16 у всех участников исследования (ITT) (95% ДИ 15–19) вне зависимости от статуса инфицированности вирусом нулевого пациента.

Эффективность осельтамивира для профилактики гриппа в естественных условиях была продемонстрирована в исследовании профилактики после контакта в семьях, где были взрослые, подростки и дети в возрасте от 1 до 12 лет, как в качестве нулевых пациентов, так и в качестве контактных лиц. Первичным показателем эффективности этого исследования была частота возникновения в семьях лабораторно и клинически диагностированного гриппа. Профилактика осельтамивиром продолжалась 10 дней. Во всей популяции частота возникновения лабораторно и клинически диагностированного гриппа в семьях уменьшилась с 20% (27/136) в группе пациентов, не получавших профилактику, до 7% (10/135) в группе пациентов, получивших профилактику (62,7% уменьшение [95% ДИ 26,0–81,2; $p=0,0042$]). В семьях с нулевым пациентом частота возникновения гриппа уменьшилась с 26% (23/89) в группе пациентов, не получавших профилактику, до 11% (9/84) в группе пациентов, получавших профилактику (58,5% уменьшение [95% ДИ 15,6–79,6; $p=0,0114$]).

В соответствии с анализом подгруппы 1–12-летних детей частота возникновения лабораторно и клинически диагностированных случаев гриппа значительно снизилась с 19% (21/111) в группе пациентов, не получавших профилактику, до 7% (7/104) в группе пациентов, получавших профилактику (64,4% уменьшение [95% ДИ 15,8–85,0; $p=0,0188$]). Среди детей, которые еще не были заражены в начале исследования, частота возникновения лабораторно и клинически диагностированного гриппа уменьшилась с 21% (15/70) в группе пациентов, не получавших профилактику, до 4% (2/47) в группе пациентов, получавших профилактику (80,1% уменьшение (95% ДИ 22,0–94,9; $p=0,0206$)).

В популяции детей NNT составляло 9 (95% ДИ 7–24) для всей популяции исследования в целом (ITT) и 8 (95% ДИ 6, верхняя граница не определяема) в популяции детей, контактировавших с нулевыми пациентами.

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

Профилактику гриппа во время пандемии не изучали в рамках контролируемых клинических исследований у детей в возрасте от 0 до 12 месяцев. Подробные сведения о моделировании экспозиции см. в разделе 5.2.

Профилактика во время эпидемии гриппа в общей популяции

В объединенном анализе двух исследований, в которых принимали участие невакцинированные и в целом здоровые взрослые, было показано, что прием осельтамивира 75 мг один раз в сутки в течение шести недель значительно уменьшал частоту возникновения клинически выраженного гриппа с 25/519 (4,8%) в группе плацебо до 6/520 (1,2%) в группе осельтамивира (76% уменьшение [95% ДИ 1,6–5,7; $p=0,0006$]) во время вспышки гриппа в популяции. NNT в этом исследовании составляло 28 (95% ДИ 24–50).

В исследовании, проведенном среди пожилых лиц, проживающих в домах престарелых, где 80% участников были вакцинированы в соответствующем сезоне, прием 75 мг осельтамивира один раз в сутки в течение шести недель существенно уменьшал частоту возникновения клинически выраженного гриппа с 12/272 (4,4%) в группе плацебо до 1/276 (0,4%) в группе осельтамивира (92% уменьшение [95% ДИ 1,5–6,6; $p=0,0015$]). NNT в этом исследовании составляло 25 (95% ДИ 23–62).

Профилактика гриппа у лиц с ослабленным иммунитетом

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование сезонной профилактики гриппа проводилось у 475 пациентов с иммунодефицитом (388 пациентов с трансплантацией паренхиматозных органов [195 – плацебо, 193 – осельтамивир], 87 пациентов с трансплантацией кроветворных стволовых клеток [43 – плацебо, 44 – осельтамивир], пациенты с другими иммунодепрессивными состояниями не исследовались), в том числе 18 детей в возрасте 1–12 лет. Первичной конечной точкой в данном исследовании была частота возникновения лабораторно и клинически диагностированного гриппа, определяющаяся вирусной культурой, и/или 4-кратное увеличение титра HAI антител. Частота возникновения лабораторно и клинически диагностированного гриппа составила 2,9% (7/238) в группе плацебо и 2,1% (5/237) в группе осельтамивира (95% ДИ 2,3%–4,1%; $p=0,772$).

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

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 и подростков (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 (≤ 12 лет), 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 к препарату не отмечено.

В 12-недельном исследовании по сезонной профилактике у лиц с ослабленным иммунитетом случаев возникновения резистентности также не наблюдалось.

Данные отдельных клинических случаев и наблюдательных исследований

Естественные мутации, связанные со сниженной чувствительностью к осельтамивиру *in vitro* были обнаружены для вирусов гриппа А и В, выделенных у пациентов, не получавших осельтамивир. Резистентные штаммы, отобранные во время лечения осельтамивиром, были выделены как у пациентов с нормальной функцией иммунной системы, так и у пациентов с ослабленным иммунитетом. Пациенты с ослабленным иммунитетом и дети младшего возраста имеют более высокий риск развития устойчивых к осельтамивиру вирусов во время лечения.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Осельтамивир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и экстенсивно превращается в активный метаболит (ОК) преимущественно под действием печеночных эстераз. 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

Средний объем распределения ОК в равновесном состоянии у человека составляет приблизительно 23 л, что эквивалентно объему внеклеточной жидкости.

Поскольку активность нейраминидазы имеет внеклеточную природу, то ОК распределяется во всех точках распространения вируса гриппа.

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

Биотрансформация

Осельтамивир экстенсивно превращается в активный метаболит под действием эстераз, находящихся преимущественно в печени. Исследования *in vitro* показали, что ни осельтамивир, ни активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450. Исследования *in vivo* не выявили второй фазы конъюгирования каких-либо компонентов.

Элиминация

Абсорбированный осельтамивир преимущественно выводится (>90%) путем превращения в ОК. Пиковые плазменные концентрации ОК снижаются с периодом полувыведения, который составляет от 6 до 10 часов у большинства лиц. Активный метаболит полностью выделяется через почки. 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 дополнительно к клубочковой фильтрации. Менее 20% от принятой внутрь дозы, помеченной радиологически, выделяется через кишечник.

Почечная недостаточность

При применении осельтамивира (100 мг два раза в сутки в течение 5 дней) у пациентов с различной степенью поражения почек экспозиция ОК обратно пропорциональна снижению функции почек. Рекомендации по режиму дозирования – см. раздел 4.2.

Печеночная недостаточность

На основании исследований *in vitro* не ожидается существенного повышения экспозиции осельтамивира или существенного снижения экспозиции его активного метаболита у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого 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 возраста существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. С учетом данных по экспозиции препарата и его переносимости пациентами пожилого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется, если нет

сопутствующего нарушения функции почек средней или тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) (см. раздел 4.2).

Другие особые группы

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 4.6).

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Результаты популяционного фармакокинетического анализа указывают на то, что терапия осельтамивиром у пациентов с ослабленным иммунитетом (взрослых и детей в возрасте <18 лет) (как описано в разделе 4.2) приводит к увеличению ожидаемой экспозиции (с приблизительно 5% до 50%) активного метаболита по сравнению с пациентами с нормальным иммунитетом, имеющими сопоставимые показатели клиренса креатинина. Вследствие широкого спектра безопасности активного метаболита коррекция дозы у пациентов на основании их статуса иммунитета не требуется. Однако для пациентов с ослабленным иммунитетом с нарушением функции почек дозы должны быть скорректированы в соответствии с требованиями раздела 4.2.

Результаты фармакокинетического и фармакодинамического анализа в рамках двух исследований с участием пациентов с ослабленным иммунитетом указывают на отсутствие значимой дополнительной пользы при более высокой экспозиции, нежели достигаемая после применения стандартной дозы.

Дети

Дети в возрасте до 1 года

Фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность осельтамивира оценивались в двух неконтролируемых открытых исследованиях, включавших инфицированных гриппом детей в возрасте до 1 года ($n=135$). Уровень клиренса активного метаболита, скорректированный по массе тела, снижался у пациентов в возрасте до 1 года.

Концентрации метаболита также более вариабельны у детей данной возрастной группы.

Имеющиеся данные показывают, что дозировка 3 мг/кг у детей в возрасте 0–12 месяцев позволяет достичь концентрации пролекарства и активного метаболита, которые предполагают обеспечение эффективности и профиля безопасности, сопоставимых с таковыми у детей более старшего возраста и у взрослых при приеме осельтамивира в рекомендованной дозе (см. разделы 4.1 и 4.2). Отмечавшиеся НР были сопоставимы с профилем безопасности у более старших детей.

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

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

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

Дети в возрасте от 1 года

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные на основании стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, генотоксичности и токсичности при повторном введении, не выявили особой опасности для человека. Стандартные исследования канцерогенности на крысах продемонстрировали дозозависимую тенденцию учащения возникновения некоторых опухолей, которые являются типичными для видов грызунов, включенных в исследование. Сопоставляя предельные концентрации в исследованиях на

крысах с концентрациями, которые ожидаются при приеме доз, предполагаемых для людей, эти находки не изменяют соотношение риска и пользы при применении осельтамивира по зарегистрированным показаниям.

В исследованиях по изучению тератогенности осельтамивира в дозе до 1500 мг/кг/сутки (на крысах) и до 500 мг/кг/сутки (на кроликах) влияния на эмбрио-фетальное развитие не обнаружено. Осельтамивир в дозе 1500 мг/кг/сутки не влиял на фертильность самцов и самок крыс. В исследованиях по изучению пре- и постнатального периодов развития у крыс при введении осельтамивира в дозе 1500 мг/кг/сутки наблюдалось увеличение периода родов: предел безопасности между экспозицией для человека и максимальной не оказывающей эффекта дозой у крыс (500 мг/кг/сутки) для осельтамивира выше в 480 раз, а для его активного метаболита – в 44 раза. Экспозиция у плодов крыс и кроликов составляла приблизительно 15–20% от таковой у матери.

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.

Возможность развития кожных аллергических реакций при приеме осельтамивира исследовалась на морских свинках с помощью теста «максимизации». 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 (1310 мг/кг) соли осельтамивира фосфата не оказывали влияния на взрослых крыс, данные дозы оказывали токсическое действие на незрелых 7-дневных детенышей крыс, в том числе приводили к гибели животных. Данные явления наблюдались при применении доз 657 мг/кг и выше. При применении дозы 500 мг/кг в том числе при длительном применении в дозе 500 мг/кг/сутки с 7 по 21 день постнатального периода нежелательных эффектов не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Мальтитол

Кальция гидрофосфат

Натрия бензоат

Повидон К17

Камедь ксантановая

Натрия цитрат

Натрия сахаринат

Ароматизатор земляничный

Ароматизатор цитрусовый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

После приготовления

После приготовления суспензию хранить при температуре 2–8 °С в течение 17 дней или при температуре не выше 25 °С в течение 10 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения суспензии после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 г, 15 г или 30 г препарата во флакон светозащитного стекла вместимостью 100 мл, укупоренный полипропиленовой или полиэтиленовой крышкой винтовой, обеспечивающей контроль первого вскрытия и защиту от вскрытия флакона детьми. Способ открытия флакона приведен в виде схемы.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с адаптером для шприца из полиэтилена низкой плотности, шприцем-дозатором, состоящим из полипропиленового корпуса и поршня из полиэтилена низкой плотности (помещенные в герметичную упаковку из полиэтилена), полипропиленовым мерным стаканчиком и листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может быть наклеена

самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Приготовление суспензии

1. Осторожно несколько раз постучать пальцем по закрытому флакону с тем, чтобы порошок распределился на дне флакона.

2.1. 10 г: отмерить 18,0 мл воды. Используя мерный стаканчик. Заполняя его до указанного уровня. Добавить 18,0 мл воды во флакон, закрыть колпачком и хорошо встряхивать в течение 15 секунд.

2.2. 15 г: отмерить 27,5 мл воды. Используя мерный стаканчик. Заполняя его до указанного уровня. Добавить 27,5 мл воды во флакон, закрыть колпачком и хорошо встряхивать в течение 15 секунд.

2.3. 30 г: отмерить 55,0 мл воды. Используя мерный стаканчик. Заполняя его до указанного уровня. Добавить 55,0 мл воды во флакон, закрыть колпачком и хорошо встряхивать в течение 15 секунд.

3. Снять колпачок и вставить в горлышко флакона адаптер.

4. Плотно завинтить флакон колпачком для обеспечения правильного расположения адаптера.

Суспензия: непрозрачная суспензия от белого до светло-желтого цвета, с фруктовым запахом.

На этикетке флакона следует указать дату приготовления суспензии. Перед применением флакон с приготовленной суспензией необходимо взбалтывать. Для дозировки суспензии прилагается дозирующий шприц с метками, указывающими уровни доз 30 мг (2,50 мл суспензии), 45 мг (3,75 мл суспензии), 60 мг (5,00 мл суспензии) и 75 мг (6,25 мл суспензии) (см. раздел 6.5).

Инструкции по применению, обращению и уничтожению

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

«Горячая линия»: nomides-hotline@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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