

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

ФЛУКАПС, 30 мг, капсулы

ФЛУКАПС, 45 мг, капсулы

ФЛУКАПС, 75 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: осельтамивир.

Флукапс, 30 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 30 мг осельтамивира (в виде осельтамивира фосфата).

Флукапс, 45 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 45 мг осельтамивира (в виде осельтамивира фосфата).

Флукапс, 75 мг, капсулы

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Флукапс, 30 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, с корпусом и крышечкой белого цвета.

Флукапс, 45 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, с корпусом белого цвета и крышечкой светло-желтого цвета.

Флукапс, 75 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, с корпусом и крышечкой светло-желтого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

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

Препарат Флукапс показан к применению для:

- лечения гриппа у взрослых и детей в возрасте от 1 года;
- профилактики 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);

- профилактики гриппа у детей старше 1 года.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лекарственный препарат Флукапс не заменяет вакцинацию против гриппа!

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

• **Взрослые**

Лечение

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

Рекомендуемая доза: по 75 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг в сутки не приводит к усилению эффекта.

Профилактика

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

Рекомендуемая доза: 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 нарушениями функции почек

Лечение

Пациентам с клиренсом креатинина более 60 мл/мин коррекция дозы не требуется.

У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

У пациентов с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 часов между сеансами диализа.

Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне 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 коррекция дозы не требуется.

У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу осельтамивира рекомендуется уменьшить 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 нарушениями функции печени

Коррекция дозы для профилактики или лечения гриппа у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется.

Безопасность и фармакокинетика осельтамивира у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

Пациенты пожилого и старческого 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. Коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.8 и 5).

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 – прием в течение 12 недель. Коррекция дозы не требуется.

• Дети

Подростки в возрасте от 12 до 18 лет

Режим дозирования у подростков в возрасте от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования у взрослых по всем заявленным показаниям к применению.

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Лечение

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 экстенпоральное приготовление суспензии с использованием капсул Флукапс (см. раздел 6.6).

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

<i>Масса тела</i>	<i>Рекомендованная доза на 1 прием</i>
≤ 15 кг	30 мг
$>15-23$ кг	45 мг
$>23-40$ кг	60 мг
>40 кг	75 мг

Профилактика

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 Флукапс (см. раздел 6.6).

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

<i>Масса тела</i>	<i>Рекомендованная доза на 1 прием</i>
≤ 15 кг	30 мг
$>15-23$ кг	45 мг
$>23-40$ кг	60 мг
>40 кг	75 мг

Дети в возрасте от 0 до 1 года

Безопасность и эффективность осельтамивира у детей в возрасте от 0 до 1 года на данный момент не установлены.

Осельтамивир не следует назначать детям младше 1 года.

Способ применения

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая питьевой водой.

Переносимость препарата можно улучшить, если принимать его во время еды.

В случаях, когда у взрослых, подростков и детей существует проблема с проглатыванием капсул, возможно экстемпоральное приготовление суспензии с использованием капсул Флукапс. Инструкцию по приготовлению суспензии осельтамивира (экстемпоральное приготовление) см. в разделе 6.6.

Для удобства подбора дозы лекарственный препарат Флукапс выпускается в капсулах, содержащих осельтамивир в дозах 30 мг, 45 мг и 75 мг.

4.3. Противопоказания

Противопоказаниями к применению являются:

- гиперчувствительность к действующему веществу 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

- Применение во время беременности, период грудного вскармливания.
- Применение в комбинации с препаратами, имеющими узкую широту терапевтического действия (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Особые указания

Осельтамивир эффективен только при заболеваниях, вызванных вирусами гриппа. Данные об эффективности осельтамивира при терапии заболеваний, вызванных иными агентами, отсутствуют (см. раздел 5.1).

Препарат Флукапс не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение осельтамивира не должно влиять на определение лиц для ежегодной вакцинации против гриппа.

Защита от гриппа длится только во время приема осельтамивира.

Осельтамивир следует применять для лечения и профилактики гриппа только при наличии надежных эпидемиологических данных, подтверждающих факт циркуляции гриппа в общей популяции. Чувствительность циркулирующих штаммов вируса гриппа к осельтамивиру сильно варьирует (см. раздел 5.1). Следовательно, медицинские работники, назначающие препарат, должны учитывать наиболее свежую информацию о характере чувствительности

циркулирующих в данный момент вирусов (к осельтамивиру при принятии решения об использовании препарата Флукапс.

Тяжелые сопутствующие заболевания

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности осельтамивира у пациентов с тяжелыми или нестабильными медицинскими состояниями, предполагающими госпитализацию.

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 или профилактике гриппа у пациентов с хроническими заболеваниями сердца и/или дыхательных путей, не установлена. В данной популяции пациентов частота возникновения осложнений была сопоставима в группе лечения и группе плацебо.

Тяжелая почечная недостаточность

Рекомендуется коррекция дозы при лечении и профилактике у взрослых и подростков (13–17 лет) с тяжелой почечной недостаточностью. 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 также 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 (менее 36 недель постконцептуального возраста) отсутствуют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические свойства осельтамивира, такие как низкая связываемость с белками плазмы и метаболизм, не зависящий от CYP450 и системы глюкуронидазы (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 приблизительно двукратному увеличению экспозиции активного метаболита осельтамивира.

Амоксициллин

Осельтамивир не имеет фармакокинетического взаимодействия с амоксициллином, который элиминируется тем же путем, и предполагается слабая конкуренция осельтамивира за выведение почками.

Почечная элиминация

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 наблюдались фармакокинетические взаимодействия между осельтамивиром или его основным метаболитом при единовременном применении с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином или антацидами (гидроксидом магния и алюминия, а также карбонатом кальция), римантадином или варфарином (у пациентов, стабильных на варфарине, не больных гриппом).

4.6. Фертильность, беременность и кормление грудью

Беременность

Грипп связан с неблагоприятными исходами для беременности и плода, с риском тяжелых врожденных пороков развития, включая врожденные пороки сердца.

Большой объем данных о воздействии осельтамивира на беременных женщин из пострегистрационных отчетов и наблюдательных исследований (более 1 000 исходов с воздействием во время первого триместра) указывает на отсутствие пороков развития или фето-/неонатальной токсичности 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 101/2614 при беременности в общей популяции без применения осельтамивира (отношение рисков 1.75, 95 % доверительный интервал 0.51 до 5.98). Клиническая значимость этого результата не ясна, так как исследование имеет 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 (см. раздел 5.3).

Во время беременности можно рассматривать возможность использования осельтамивира, если это необходимо, с учетом имеющихся данных по безопасности и пользе (информацию о пользе применения препарата у беременных женщин см. в разделе 5.1), а также патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа.

Кормление грудью

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 влияния осельтамивира на мужскую или женскую фертильность (см. раздел 5.3).

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

Не влияет либо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности осельтамивира основан на данных 6 049 взрослых/подростков и 1 473 детей, получавших осельтамивир или плацебо для лечения гриппа, а также на данных 3 990 взрослых/подростков и 253 детей, получавших осельтамивир или плацебо/отсутствие лечения для профилактики гриппа в клинических испытаниях.

Кроме того, 199 взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом получали осельтамивир для лечения гриппа, а 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей, из них 10 – осельтамивир и 8 – плацебо) получали 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).

Табличный список нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости.

Частота определена как: 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 ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).

• *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 и подростков или во время постмаркетингового наблюдения

Класс системы органов	Нежелательные реакции в соответствии с частотой			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Бронхит, простой герпес, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
Психические нарушения				Беспокойство, необычное поведение, тревожность, спутанность сознания, бред, делирий, галлюцинации, ночные кошмары, членовредительство
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Бессонница	Помутнение сознания, судороги	
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушение зрения
Нарушения со стороны сердца			Нарушения сердечного ритма	
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),		Желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит

		диспепсия		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Увеличение активности ферментов печени	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 вестибулярное), усталость, гипертермия, боль в конечностях		

• *Лечение и профилактика гриппа у детей*

В клинических исследованиях осельтамивира для лечения гриппа приняли участие в общей сложности 1 473 ребенка (в том числе здоровые в остальном дети в возрасте 1–12 лет и дети, страдающие астмой, в возрасте 6–12 лет). Из них 851 ребенок получал лечение суспензией осельтамивира. В общей сложности 158 детей получали рекомендованную дозу осельтамивира 1 раз в день в исследовании постконтактной профилактики в домашних условиях (n=99), 6-недельном исследовании сезонной детской профилактики (n=49) и 12-недельном исследовании сезонной детской профилактики у лиц с ослабленным иммунитетом (n=10).

В Таблице 2 показаны наиболее часто встречающиеся НР в педиатрических клинических исследованиях.

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

Класс системы органов	Нежелательные реакции в зависимости от частоты			
	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 из глаз и боль)		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Ушная боль	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 (в т.ч. 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 симптомами и изменениями поведения, включая такие симптомы, как галлюцинации, делирий и аномальное поведение. В некоторых случаях они могут привести к летальному 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 сопровождались опасными для жизни активностями или летальным исходом. Данные явления были

зарегистрированы в основном среди детей и подростков и часто имеют 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.

Особые группы пациентов

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

Популяция, включенная в исследования по лечению гриппа, состояла из здоровых в других отношениях взрослых/подростков и пациентов «группы риска» (пациенты с повышенным риском развития осложнений, связанных с гриппом, например, пожилые люди и пациенты с хроническими сердечными или респираторными заболеваниями). В целом профиль безопасности у пациентов «группы риска» был сопоставим с таковым у здоровых в остальном взрослых/подростков.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом оценивали в двух исследованиях, получавших стандартные дозы или режимы высоких доз (двойная доза или тройная доза) осельтамивира (см. раздел 5.1). Профиль безопасности осельтамивира, наблюдавшийся в этих исследованиях, соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому в предыдущих клинических испытаниях, в которых осельтамивир применяли для лечения гриппа у пациентов без иммунодефицита во всех возрастных группах (здоровые пациенты или пациенты из группы риска, например, с дыхательной и/или сердечной недостаточностью). Наиболее частой нежелательной реакцией у детей с ослабленным иммунитетом была рвота (28 %).

В 12-недельном исследовании по профилактике гриппа у 475 пациентов с ослабленным иммунитетом, включая 18 детей с 1 года до 12 лет и старше, профиль безопасности у 238 пациентов, получавших осельтамивир, был сопоставим с таковым, наблюдавшимся в клинических исследованиях профилактики осельтамивиром.

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

нежелательными явлениями при этом были рвота, диарея и сонливость (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 2 400 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 остальном 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.

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +374 60 83-00-73, +374 10 23-08-96, +374 10 23-16-82

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am, admin@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова
(БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 7172 78–99–11
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт: www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 499 578–06–70, +7 499 578–02–20
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: 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, представленным в разделе 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные препараты для системного применения. Ингибиторы нейраминидазы.

Код АТХ: J05AH02

5.1.1. Фармакодинамические эффекты

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. 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 значений IC_{50} для вируса гриппа В несколько выше и составляет 8.5 нМ.

Клиническая эффективность и безопасность

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 антивирусной активности: осельтамивир вызывал как укорочение времени выделения вируса из организма, так и уменьшение площади под кривой «вирусные титры-время».

Данные, полученные в исследовании по терапии 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 осельтамивира 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).

Лечение гриппа у детей

У детей в возрасте 1–12 лет (средний возраст 5.3 года), имевших лихорадку ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$) 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 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 обратнo-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 также и для оценки эффективности осельтамивира (вторичный небустерный анализ).

В исследование были также включены пациенты после трансплантации солидных органов, гемопоэтических 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 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, 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 возникновения резистентности к осельтамивиру в клинических исследованиях

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности	
	Фенотипирование*	Гено- и фенотипирование*
Взрослые и подростки	0,88 % (21/2382)	1,13 % (27/2396)
Дети (1–12 лет)	4,11 % (71/1726)	4,52 % (78/1727)
Младенцы (< 1 года)	18,31 % (13/71)	18.31 % (13/71)

*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

У пациентов, не получавших осельтамивир, обнаружены возникающие в природных условиях мутации вирусов гриппа А и В, которые обладали сниженной чувствительностью к осельтамивиру. В 2008 году мутация по типу замены H275Y, приводящая к резистентности, была обнаружена более чем у 99 % штаммов вируса 2008 H1N1, циркулирующих в Европе. Вирус гриппа 2009 H1N1 («свиной грипп») в большинстве случаев был чувствителен к осельтамивиру. Устойчивые к осельтамивиру штаммы обнаружены у лиц с нормальной функцией иммунной системы и лиц с

ослабленным иммунитетом, принимавших осельтамивир. Степень снижения чувствительности к осельтамивиру и частота встречаемости подобных вирусов может отличаться в зависимости от сезона и региона. Устойчивость к осельтамивиру обнаружена у пациентов с пандемическим гриппом H1N1, получавших препарат как для лечения, так и для профилактики.

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

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

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 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

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 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.

Пациенты с нарушениями функции печени

Полученные *in vitro* и в исследованиях на животных данные об отсутствии значительного повышения AUC осельтамивира или его активного метаболита при нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести были подтверждены и в клинических исследованиях (см. раздел 4.2).

Безопасность и фармакокинетика осельтамивира у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Пациенты 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).

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Анализ популяционной фармакокинетики указывает на увеличение экспозиции (до 50 %) активного метаболита осельтамивира у взрослых пациентов и детей (<18 лет) 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 пациентов не требует коррекции дозы осельтамивира, благодаря высокому пределу безопасности активного метаболита. Анализ фармакокинетики и фармакодинамики в двух исследованиях с участием пациентов с ослабленным иммунитетом не выявил дополнительного значимого преимущества при достижении экспозиции выше таковой при применении стандартной дозы. 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 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 1 500 мг/кг/сут не влиял на генеративную функцию самцов и самок крыс.

Тератогенность

В исследованиях по изучению тератогенности осельтамивира в дозе до 1 500 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 1 500 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

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал картофельный
Повидон К 30
Натрия кроскармеллоза
Тальк
Натрия стеарилфумарат
Кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200)

Состав оболочки капсулы

Флукапс, 30 мг, капсулы

Желатин
Вода очищенная
Титана диоксид (E171)

Флукапс, 45 мг, 75 мг, капсулы

Желатин
Вода очищенная
Титана диоксид (E171)
Железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от влаги при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Экстемпоральное приготовление суспензии осельтамивира

В случаях, когда у взрослых, подростков и детей существует проблема с проглатыванием капсул, возможно экстемпоральное приготовление суспензии с использованием капсул Флукапс.

Необходимо следовать следующим инструкциям:

- Проверить соответствие доз, назначенной врачом и указанной на упаковке.
- Аккуратно раскрыть капсулу и высыпать все ее содержимое в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (сироп с нормальным содержанием сахара

или без содержания сахара, мед, сахар, растворенный в воде, сладкий десерт, сгущенное молоко с сахаром, яблочное пюре или йогурт) для того, чтобы скрыть горький вкус (см. раздел 4.2).

- Тщательно перемешать смесь и выпить ее всю сразу же после приготовления.
- Повторять данную процедуру перед каждым приемом препарата.

Если пациентам требуется доза 75 мг, то для правильного дозирования необходимо следовать вышеизложенным инструкциям, используя 1 капсулу препарата Флукапс 75 мг.

Если пациентам требуются дозы 30 мг или 60 мг, то для правильного дозирования необходимо следовать вышеизложенным инструкциям, используя 1 или 2 капсулы препарата Флукапс 30 мг.

Если пациентам требуется доза 45 мг, то для правильного дозирования необходимо следовать вышеизложенным инструкциям, используя 1 капсулу препарата Флукапс 45 мг.

Особые меры предосторожности по применению, обращению и уничтожению

Нет особых требований к утилизации.

Однако 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

Республика Беларусь

УП «Минскинтеркапс»

220075, г. Минск, ул. Инженерная, д. 26

Телефон/факс: +375 17 276-01-59

Электронная почта: info@mic.by

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

ЛП-№004581-РГ-ВУ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

УТВЕРЖДЕНО

от 28.08.2023 № 01482

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Показ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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