

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 30 мг, капсулы

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 45 мг, капсулы

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 75 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: осельтамивир.

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 30 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 30 мг осельтамивира (в виде осельтамивира фосфата – 39,4 мг).

Необходимо учитывать наличие в составе лекарственного препарата ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 30 мг, капсулы, вспомогательного вещества азорубин (E122).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 45 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 45 мг осельтамивира (в виде осельтамивира фосфата – 59,1 мг).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 75 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 75 мг осельтамивира (в виде осельтамивира фосфата – 98,5 мг).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 30 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размера № 4, непрозрачные, корпус и крышечка светло-голубого цвета. Содержимое капсул - смесь гранул и порошка белого или почти белого цвета или спрессованная масса белого или почти белого цвета, рассыпающаяся при легком нажатии.

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 45 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размера № 4, непрозрачные, корпус и крышечка голубого цвета. Содержимое капсул - смесь гранул и порошка

белого или почти белого цвета или спрессованная масса белого или почти белого цвета, рассыпающаяся при легком нажатии.

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 75 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы размера № 2, непрозрачные, корпус и крышечка синего цвета. Содержимое капсул – смесь гранул и порошка белого или почти белого цвета или спрессованная масса белого или почти белого цвета, рассыпающаяся при легком нажатии.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Лечение

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

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

Профилактика

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

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 нарушением функции почек

Лечение

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

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

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

Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 ч между сеансами диализа. Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне осельтамивир следует принимать по 30 мг после каждого сеанса диализа.

Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, осельтамивир следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 5 дней. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Профилактика

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

У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг один раз в сутки (см. подраздел 6.6).

У пациентов с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу осельтамивира до 30 мг через день.

Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа. Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне осельтамивир следует принимать по 30 мг после каждого последующего нечетного сеанса диализа.

Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, осельтамивир следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 7 дней. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

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

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. Коррекции дозы не требуется (смотри разделы 4.8 и 5). Прием препарата необходимо начинать не позднее 2 суток с момента появления симптомов заболевания.

Сезонная профилактика

Для сезонной профилактики гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом в возрасте ≥ 1 года рекомендуется прием препарата в течение 12 недель, коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА у детей в возрасте от 0 до 1 года на данный момент не установлены. Осельтамивир не следует назначать детям до 1 года.

Лечение

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

Подростки в возрасте ≥ 12 до 18 лет

Режим дозирования у взрослых и подростков в возрасте ≥ 12 до 18 лет совпадает.

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

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

Дети в возрасте от 1 года до 8 лет

Рекомендованный режим дозирования осельтамивира:

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

>40 кг 75 мг два раза в сутки

Возможно применение суспензии, приготовленной экстенпорально (см. раздел 6.6).

Профилактика

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

Подростки в возрасте ≥ 12 до 18 лет

Режим дозирования у взрослых и подростков в возрасте ≥ 12 до 18 лет совпадает.

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

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

Дети в возрасте от 1 года до 8 лет

Рекомендованный режим дозирования осельтамивира:

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 10 дней
≤ 15 кг	30 мг один раз в сутки
>15-23 кг	45 мг один раз в сутки
>23-40 кг	60 мг один раз в сутки
>40 кг	75 мг один раз в сутки

Возможно применение суспензии, приготовленной экстенпорально (см. раздел 6.6).

Способ применения

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

В случаях, когда у взрослых, подростков или детей имеются трудности с проглатыванием капсул, следует открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (шоколадный сироп с нормальным содержанием сахара или без содержания сахара, мед, светло-коричневый сахар или столовый сахар, растворенный в воде, сладкий десерт, сгущенное молоко с сахаром, яблочное пюре или йогурт) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления. Инструкции по приготовлению экстенпорально суспензии лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА следует с осторожностью применять при беременности, в период грудного вскармливания, при одновременном применении препаратов с узким терапевтическим диапазоном (например, хлорпропамид, метотрексат, бутадиион).

Осельтамивир не является заменой вакцинации.

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

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

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

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 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).

У взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом лечение гриппа следует проводить на протяжении 10 дней, так как клинические исследования при более коротком курсе терапии не проводились.

Сердечная/дыхательная недостаточность

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

Тяжелая почечная недостаточность

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА у детей в возрасте от 0 до 1 года не установлены, в связи с этим его не следует назначать детям до 1 года.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 30 мг, капсулы, содержит краситель азорубин (E122), который может вызывать аллергические реакции.

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 зависимый от изофермента CYP450 и системы глюкуронидаз (см. раздел 5.2), не дают оснований предполагать наличие клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Пробенецид

Коррекции дозы осельтамивира 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 ~ двукратному увеличению экспозиции активного метаболита осельтамивира.

Амоксициллин

Фармакокинетическое 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 узкий терапевтический диапазон (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

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

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 этом исследовании частота развития тяжелых врожденных пороков сердца после применения осельтамивира в течение первого триместра беременности составляла 1,76 % (7 младенцев из 397 беременностей) по сравнению с 1,01 % при беременности в общей популяции без применения осельтамивира (отношение рисков 1,75, 95 % доверительный интервал 0,51 до 5,98).

Клиническое значение этих результатов до конца не ясно, так как исследование имело ограниченную мощность. Кроме того, исследование было недостаточно объемным, чтобы провести достоверную оценку отдельных категорий тяжелых пороков развития; при этом данные у женщин, принимавших и не принимавших осельтамивир, не могли быть полностью сопоставимы, независимо от того, болели ли они гриппом.

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

Применение осельтамивира при беременности возможно в случае необходимости и после оценки имеющейся информации о безопасности и пользе (информацию о пользе применения препарата у беременных женщин см. в разделе 5.1), 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 человека и применению осельтамивира кормящими женщинами ограничены. 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 сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Кроме того, 199 взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом получили осельтамивир для лечения гриппа, и 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (в том числе 18 детей, 10 из которых получали осельтамивир и 8 - плацебо) получили осельтамивир или плацебо для профилактики гриппа.

У взрослых пациентов/подростков наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в ходе клинических исследований лечения гриппа были тошнота и рвота, а в ходе исследований по профилактике - тошнота.

Большинство указанных НР были зарегистрированы однократно в первый или второй день терапии и спонтанно разрешались в течение последующих 1 – 2 дней. У детей наиболее часто встречающейся НР была рвота.

У большинства пациентов НР не приводили к отмене терапии осельтамивиром. Серьезные НР, перечисленные ниже, с момента выхода осельтамивира на рынок отмечались редко: 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, нарушения со стороны нервной системы и психические нарушения (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Соответствующая категория присваивается нежелательным реакциям на основании объединенного анализа клинических исследований.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

В таблице 1 представлены НР, наиболее часто возникавшие 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 осельтамивира.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований по профилактике и лечению гриппа осельтамивиром у взрослых пациентов и подростков или в ходе пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	Нежелательные реакции, распределенные по 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 системы				Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
Психические нарушения				Беспокойство, изменение поведения, 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

Системно-органный класс	Нежелательные реакции, распределенные по частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
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-кишечное кровотечение, 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	Ангинеуротический 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		

Дети

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).

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

Системно-органный класс	Нежелательные реакции, распределенные по 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 психические нарушения

Гриппозная инфекция может ассоциироваться с различными неврологическими симптомами и изменениями поведения, включая такие симптомы, как галлюцинации, делирий, и аномальное поведение. В некоторых случаях они могут привести к смертельному исходу. Эти 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 сопровождалась опасными для жизни активностями или летальным исходом. Эти явления были зарегистрированы в основном среди детей и подростков и часто имели внезапное начало и быстрое разрешение.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, включая гепатит и повышение активности «печеночных» ферментов, отмечались у пациентов с гриппоподобным заболеванием. Указанные явления также включали фульминантный гепатит/печеночную недостаточность с летальным исходом.

Прочие особые популяции

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

Популяция, включенная в исследования по лечению гриппа, состояла из в целом здоровых взрослых/подростков и пациентов группы риска (риск развития осложнений гриппа, например, популяция пожилых пациентов и пациентов с хронической сердечной или дыхательной недостаточностью). В целом профиль безопасности препарата у пациентов группы риска был сопоставим с таковым у в целом здоровых взрослых/подростков.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом оценивалось в двух клинических исследованиях: пациенты получали стандартную дозу или повышенную дозу (двойную или тройную) осельтамивира (см. раздел 5.1). Профиль безопасности препарата, наблюдаемый в данных исследованиях, был сопоставим с таковым в предыдущих клинических исследованиях, в которых препарат применялся для лечения пациентов с нормальным иммунитетом среди всех возрастных групп (здоровые пациенты или пациенты из группы риска, например, с дыхательной и/или сердечной недостаточностью). Наиболее частым нежелательным явлением у детей с ослабленным иммунитетом была рвота (28 %). В ходе 12-недельного исследования по профилактике гриппа у 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей в возрасте от 1 до 12 лет и старше) профиль безопасности в группе осельтамивира (238 пациентов) был сопоставим с ранее наблюдаемым профилем препарата Тамифлю в клинических исследованиях по профилактике.

Дети

Дети (до 1 года)

В двух исследованиях фармакокинетики, фармакодинамики и профиля безопасности осельтамивира, в которых принимали участие 135 детей в возрасте до 1 года с гриппом, профиль безопасности препарата был сопоставим в различных возрастных группах. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями при этом были рвота, диарея и опрелость (см. раздел 5.2). Данные о детях в постконцептуальном возрасте до 36 недель недостаточны.

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

Дети с бронхиальной астмой в анамнезе

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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://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 средства системного действия; ингибиторы нейраминидазы.

Код АТХ: J05AH02

Механизм действия

Противовирусное средство. 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 % (IC₅₀), 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

Клиническая эффективность

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

Исследования естественной гриппозной инфекции

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

Данные, полученные в исследовании по терапии осельтамивиром у пациентов пожилого и 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-й и 4-й 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 осельтамивиром объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ_1) повышался на 10,8 % по сравнению с 4,7 % у пациентов, получавших плацебо ($p=0,0148$).

Профилактика гриппа у взрослых и подростков

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

выделения вируса и предотвращал передачу вируса от одного члена семьи другому.

Взрослые и подростки, которые были в контакте с больным 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 осельтамивир 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 осельтамивир 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 пациентов с ослабленным иммунитетом

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

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, гематopoэтических стволовых клеток, ВИЧ+ пациенты с числом CD4+ клеток <500 клеток/мм³, пациенты, получавшие иммуносупрессивную терапию, а также пациенты со злокачественным гемобластозом.

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 препарату изучался в клинических исследованиях, спонсированных компанией Рош.

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 развития резистентности к осельтамивиру в клинических исследованиях.

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности	
	Фенотипирование*	Гено- и фенотипирование*
Взрослые и подростки	21/2377 (0,88 %)	27/2391 (1,12 %)
Дети (1-12 лет)	66/1698 (3,89 %)	72/1698 (4,24 %)
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 осельтамивиру не отмечено. В 12-недельном исследовании по сезонной профилактике у пациентов 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 вещества. Плазменные концентрации как пролекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Распределение

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

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

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

Биотрансформация

Осельтамивир экстенсивно превращается в активный метаболит под действием эстераз, находящихся преимущественно в печени. Ни осельтамивир, ни активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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 нарушением 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 и старческого 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 осельтамивира у пациентов пожилого и старческого возраста существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. С учетом данных по экспозиции осельтамивира и его переносимости у пациентов пожилого и старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

Дети

Дети в возрасте от 1 года до 8 лет и подростки

Фармакокинетику осельтамивира изучали у детей от 1 до 16 лет в фармакокинетическом исследовании с однократным приемом и в клиническом исследовании по изучению многократного приема осельтамивира у небольшого числа детей в возрасте 3 – 12 лет.

Скорость выведения активного метаболита с поправкой на массу тела у детей младшего возраста выше, чем у взрослых, что приводит к более низким AUC по отношению к конкретной дозе. Прием осельтамивира в дозе 2 мг/кг и однократных доз в 30 мг или 45 мг в соответствии с рекомендациями по дозированию для детей, приведенными в разделе 4.2, обеспечивает такую же AUC осельтамивира карбоксилата, какая достигается у взрослых после однократного приема капсулы осельтамивира 75 мг (что эквивалентно примерно 1 мг/кг). Фармакокинетика осельтамивира у детей старше 12 лет такая же, как у взрослых.

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 IC₉₅), 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 уровню 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.

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-месячного исследования на трансгенных мышах Tg:AC для активного метаболита) были отрицательными.

Мутагенность

Стандартные генотоксические тесты для осельтамивира и активного метаболита были отрицательными.

Влияние на фертильность

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

Тератогенность

В исследованиях по изучению тератогенности осельтамивира в дозе 1500 мг/кг/сут (на крысах) и до 500 мг/кг/сут (на кроликах) влияния на эмбриофетальное развитие не обнаружено. В исследованиях по изучению антенатального и постнатального периодов развития у крыс при введении осельтамивира в дозе 1500 мг/кг/сут наблюдалось увеличение периода родов: предел безопасности между экспозицией для человека и максимальной не

оказывающей эффекта дозой у крыс (500 мг/кг/сут) для осельтамивира выше в 480 раз, а для его активного метаболита – в 44 раза. Экспозиция у плода составляла 15 – 20 % от таковой у матери.

Прочее

Осельтамивир и активный метаболит проникают в молоко лактирующих крыс. Согласно ограниченным данным осельтамивир и его активный метаболит проникают в грудное молоко человека. По результатам экстраполяции данных, полученных в исследованиях у животных, их количество в грудном молоке может составлять 0,01 мг/сутки и 0,3 мг/сутки, соответственно.

Примерно у 50 % изученных 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 ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 30 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Повидон К-30

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Тальк

Корпус и крышечка:

Титана диоксид (E171)

Бриллиантовый синий (E133)

Азорубин (E122)

Желатин

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 45 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Повидон К-30

Кроскармеллоза натрия
Натрия стеарилфумарат
Тальк

Корпус и крышечка:

Титана диоксид (E171)
Очаровательный красный (E129)
Хинолиновый желтый (E104)
Бриллиантовый синий (E133)
Желатин

ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, 75 мг, капсулы

Содержимое капсулы:

Крахмал кукурузный прежелатинизированный
Повидон К-30

Кроскармеллоза натрия
Натрия стеарилфумарат
Тальк

Корпус и крышечка:

Титана диоксид (E171)
Черный оксид железа (E172)
Бриллиантовый синий (E133)
Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить контурную ячейковую упаковку в пачке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

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.

Экстемпоральное приготовление суспензии препарата ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА

В случаях, когда у взрослых, подростков или детей имеются трудности с проглатыванием капсул, следует открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (см. раздел 4.2) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления.

Приготовление суспензии осельтамивира с использованием капсул 75 мг

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

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

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

1. Держа одну капсулу 75 мг препарата ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.
2. Добавить в порошок 5 мл воды с помощью шприца с метками, показывающими количество набранной жидкости. Тщательно перемешать в течение 2 минут.

3. Набрать в шприц необходимое количество смеси из емкости согласно нижеприведенной таблице:

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

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

4. Во вторую емкость добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания, чтобы скрыть горький вкус, и хорошо перемешать.
5. Тщательно перемешать смесь и выпить ее сразу же после приготовления. Если в емкости осталось небольшое количество смеси, то следует ополоснуть емкость небольшим количеством воды и выпить оставшуюся смесь.

Повторяйте данную процедуру перед каждым приемом препарата.

Приготовление суспензии осельтамивира с использованием капсул 30 мг и 45 мг

Для правильного дозирования необходимо:

1. Определить количество капсул препарата ОСЕЛЬТАМИВИР АВЕКСИМА, требующееся для приготовления смеси:

Масса тела*	Количество капсул препарата для обеспечения рекомендованной дозы с целью лечения в течение 5 дней	Количество капсул препарата для обеспечения рекомендованной дозы с целью профилактики
≤15 кг	1 капсула 30 мг 2 раза в сутки	1 капсула 30 мг 1 раз в сутки
>15-23 кг	1 капсула 45 мг 2 раза в сутки	1 капсула 45 мг 1 раз в сутки
>23-40 кг	2 капсулы 30 мг 2 раза в сутки	2 капсулы 30 мг 1 раз в сутки

*Дети с массой тела >40 кг и взрослые могут получать препарат, используя для приготовления смеси одну капсулу 45 мг + одну капсулу 30 мг 2 раза в сутки для лечения или 1 раз в сутки для профилактики.

2. Убедитесь, что используется правильная доза препарата (в соответствии с вышеприведенной таблицей). Держа одну/или несколько капсул препарата над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть одну/или несколько капсул и высыпать порошок в емкость.
3. Добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания, чтобы скрыть горький вкус, и хорошо перемешать.
4. Тщательно перемешать смесь и выпить ее сразу же после приготовления. Если в емкости осталось небольшое количество смеси, то следует ополоснуть емкость небольшим количеством воды и выпить оставшуюся смесь.

Повторяйте данную процедуру перед каждым приемом препарата.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28.

Электронная почта: info@avexima.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 258-45-28.

Электронная почта: info@avexima.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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