

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОСЕЛЬТАМИВИР, капсулы, 75 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: осельтамивир.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель желтый «солнечный закат» FCF (E110) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы 75 мг – твердые, желатиновые, № 0, с непрозрачной крышечкой желтого цвета и белым непрозрачным корпусом, без повреждений.

Содержимое капсул – смесь порошка и гранул, возможно в виде столбиков по форме капсул, рассыпающихся при надавливании, от белого или почти белого до желтовато-белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение гриппа

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

Профилактика гриппа

- Препарат ОСЕЛЬТАМИВИР показан к применению для постконтактной профилактики гриппа у взрослых и детей в возрасте от 1 года (с массой тела более 40 кг) после контакта с клинически диагностированным гриппом в период циркуляции вируса гриппа в общей популяции.
- Должное использование препарата ОСЕЛЬТАМИВИР для профилактики гриппа следует определять в каждом конкретном случае сообразно обстоятельствами и потребностям защиты популяции. В исключительных случаях (например, в случае несоответствия между циркулирующим штаммом вируса и вакциной, а также в период пандемии) может быть рассмотрена возможность сезонной профилактики у лиц в возрасте от 1 года (с массой тела более 40 кг).

Препарат ОСЕЛЬТАМИВИР не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа должно определяться на основе официальных рекомендаций. Решения относительно приема осельтамивира для лечения и профилактики гриппа должны приниматься с учетом данных о циркулирующих вирусах гриппа, доступной информации о моделях лекарственной чувствительности для

каждого времени года и влияния заболевания в различных географических регионах и популяциях пациентов (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и подростки в возрасте 13 – 17 лет

Лечение

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

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 5 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней* Пациенты с ослабленным иммунитетом
>40 кг	75 мг два раза в сутки	75 мг два раза в сутки

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

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

Постконтактная профилактика

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

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 10 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней* Пациенты с ослабленным иммунитетом
>40 кг	75 мг один раз в сутки	75 мг один раз в сутки

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

Профилактика во время эпидемии гриппа в общей популяции

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение

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

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

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

**рекомендуется использовать лекарственную форму другого производителя (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь).

Профилактика

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

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

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

**рекомендуется использовать лекарственную форму другого производителя (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь).

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

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение

Рекомендованная продолжительность терапии осельтамивиром у пациентов с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней. Коррекции дозы не требуется. Прием препарата следует начать как можно раньше: в течение первых двух суток с момента развития симптомов заболевания гриппом.

Сезонная профилактика

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

Дети

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Лечение

Для лечения гриппа у детей с массой тела более 40 кг, которые умеют проглатывать капсулы, рекомендуемая доза составляет по 75 мг (одна капсула) два раза в сутки в течение 5 дней.

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

Постконтактная профилактика

Для профилактики гриппа у детей с массой тела более 40 кг, которые могут проглатывать капсулы, рекомендуемая доза составляет 75 мг (одна капсула) один раз в сутки в течение 10 дней.

Профилактика во время эпидемии гриппа в общей популяции

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

Способ применения

Препарат принимают внутрь, проглатывая капсулу целиком, запивая водой. Препарат ОСЕЛЬТАМИВИР можно принимать независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Препарат ОСЕЛЬТАМИВИР не является заменой вакцинации

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

Защита от гриппа длится до тех пор, пока применяется препарат 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, пункт «Резистентность»).

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

Тяжелое сопутствующее заболевание

Данные о безопасности и эффективности применения осельтамивира у пациентов с достаточно тяжелым сопутствующим заболеванием или нестабильным состоянием, предполагающим госпитализацию, отсутствуют.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Эффективность осельтамивира при лечении и профилактике гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом четко не установлена (см. раздел 5.1).

Сердечная/дыхательная недостаточность

Эффективность осельтамивира при лечении или профилактике гриппа у пациентов с хронической сердечной и/или дыхательной недостаточностью не установлена. В данной популяции пациентов частота возникновения осложнений была сопоставима в группе лечения и группе плацебо (см. раздел 5.1).

Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести

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

Психоневрологические нарушения

У пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших осельтамивир, были зарегистрированы психоневрологические нарушения. Подобные психоневрологические нарушения 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 (постконцептуальный возраст < 36 недель) отсутствуют.

Вспомогательные вещества

Препарат ОСЕЛЬТАМИВИР содержит краситель «желтый солнечный закат FCF (E110)», который может вызывать аллергические реакции и оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические свойства осельтамивира, такие как его низкая степень связывания с белками и метаболизм, не зависящий от изофермента CYP450 и системы глюкуронидаз (см. раздел 5.2), не дают оснований предполагать наличие клинически значимых взаимодействий по указанным механизмам.

Пробенецид

Коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. Одновременное применение с пробенецидом, мощным ингибитором анионной канальцевой секреции в почках, приводит к ~ 2-кратному увеличению экспозиции активного метаболита осельтамивира.

Амоксициллин

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 узкую

широту терапевтического действия (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон), необходимо с осторожностью (см. раздел 4.4).

Дополнительная информация

Не обнаружено фармакокинетических взаимодействий между осельтамивиром или его основным метаболитом при одновременном приеме с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином, антацидными средствами (магния и алюминия гидроксид, кальция карбонат), римантадином или варфарином (у пациентов без гриппа, стабильных на варфарине).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Однако в одном наблюдательном исследовании результаты оценки риска развития тяжелых врожденных пороков сердца, диагностированных в течение 12 месяцев после рождения, не были однозначными, хотя общий риск пороков развития и не был увеличен.

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

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

Кроме того, исследование было слишком небольшим, чтобы провести достоверную оценку отдельных категорий тяжелых пороков развития; при этом данные у женщин, принимавших и не принимавших осельтамивир, не могли быть полностью сопоставимы, независимо от того, болели ли они гриппом.

Исследования на животных не указывают на репродуктивную токсичность осельтамивира (см. раздел 5.3). Применение осельтамивира при беременности возможно в случае необходимости и после оценки имеющейся информации о безопасности и пользе (информацию о пользе применения препарата у беременных женщин см. в разделе 5.1, подраздел «Клиническая эффективность и безопасность», пункт «Исследования естественной гриппозной инфекции», подпункт «Лечение гриппа у беременных женщин»), а также патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа.

Лактация

Во время доклинических исследований осельтамивир и активный метаболит проникали в молоко лактирующих крыс. Данные по экскреции осельтамивира с грудным молоком у человека и применению осельтамивира кормящими женщинами ограничены. Ограниченные данные показывают, что осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко, создавая субтерапевтические концентрации в крови грудного ребенка. При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать их сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа. При беременности и в

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

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмом

Препарат ОСЕЛЬТАМИВИР не оказывает, 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 6049 взрослых пациентов/подростков и 1473 детей с гриппом, получавших осельтамивир или плацебо, а также на данных 3990 взрослых пациентов/подростков и 253 детей, получавших осельтамивир или плацебо/ не получавших терапии в клинических исследованиях по профилактике гриппа.

Кроме того, 245 пациентов с ослабленным иммунитетом (в том числе 7 подростков и 39 детей) получили осельтамивир для лечения гриппа, а 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (в том числе 18 детей, 10 из которых получали осельтамивир и 8 – плацебо) получили осельтамивир или плацебо для профилактики гриппа.

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

Большинство указанных НР были зарегистрированы однократно в первый или второй день терапии и спонтанно разрешались в течение последующих 1–2 дней.

У детей наиболее часто встречающейся НР была рвота.

У большинства пациентов данные НР не приводили к отмене терапии осельтамивиром.

Серьезные НР, перечисленные ниже, редко отмечались с момента выхода осельтамивира на рынок: анафилактические и анафилактоидные реакции, нарушения со стороны печени (фульминантный гепатит, нарушение функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, желудочно-кишечное кровотечение и нарушения со стороны нервной системы и психики (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Список НР представлен в табличном формате ниже.

Для описания частоты НР используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$). Соответствующая категория присваивается НР на основании объединенного анализа клинических исследований.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

В таблице 1 представлены НР, возникавшие наиболее часто при приеме рекомендованной дозы осельтамивира в исследованиях по профилактике и лечению гриппа у взрослых и подростков (75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней для лечения и 75 мг 1 раз в сутки до 6 недель для профилактики).

В исследованиях по профилактике гриппа профиль безопасности у пациентов, получавших рекомендованную дозу осельтамивира (75 мг 1 раз в сутки до 6 недель), качественно не отличался от такового в исследованиях по лечению гриппа, несмотря на более длительный прием осельтамивира.

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

Системно-органный класс	НР, распределенные согласно частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Бронхит, <i>Herpes simplex</i> , назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
Психические нарушения				Беспокойство, неадекватное поведение, тревожность, спутанность сознания, бред, делирий, галлюцинации, ночные кошмары, причинение себе телесного повреждения
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Бессонница	Изменение сознания, судороги	
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушение зрения
Нарушения со стороны сердца			Аритмия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, боль в горле, ринорея		

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

Лечение и профилактика гриппа у детей

В клинических исследованиях осельтамивира при лечении гриппа принимали участие 1473 ребенка (включая в целом здоровых детей в возрасте от 1 до 12 лет и детей с астмой в возрасте от 6 до 12 лет). Из них 851 ребенок получал терапию осельтамивиром в лекарственной форме «суспензия». Всего 158 детей получали рекомендованную дозу осельтамивира 1 раз в сутки в исследованиях постконтактной профилактики в домашних условиях (n=99), в 6-недельных исследованиях сезонной профилактики (n=49) и 12-недельных исследованиях сезонной профилактики у пациентов с ослабленным иммунитетом (n=10).

В таблице 2 представлены НР, наиболее часто сообщаемые в ходе клинических исследований у детей.

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

Системно-органный класс	НР, распределенные согласно частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Средний отит		
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит (включая покраснение глаз,		

		выделения и боль)		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Боль в ухе	Нарушения со стороны барабанной перепонки	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, заложенность носа	Ринорея		
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота	Боль в животе (включая боль в верхней части живота), диспепсия, тошнота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Дерматит (включая аллергический и атопический дерматит)	

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны нервной системы и психики

Гриппозная инфекция может ассоциироваться с различными неврологическими и поведенческими симптомами, включая такие явления, как галлюцинации, делирий, и неадекватное поведение. В некоторых случаях они могут привести к летальному исходу. Данные явления могут возникать как на фоне развития энцефалопатии и энцефалита, так и отдельно, без явного тяжелого заболевания.

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

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста и пациенты с хронической сердечной и/или дыхательной недостаточностью

Популяция, включенная в исследования по лечению гриппа, состояла из в целом здоровых взрослых/подростков и пациентов группы риска (риск развития осложнений гриппа, например, популяция пациентов пожилого возраста и пациентов с хронической сердечной или

дыхательной недостаточностью). В целом профиль безопасности препарата у пациентов группы риска был сопоставим с таковым у в целом здоровых взрослых/подростков.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

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

В ходе 12-недельного исследования по профилактике гриппа у 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей в возрасте от 1 до 12 лет и старше) профиль безопасности в группе осельтамивира (238 пациентов) был сопоставим с ранее наблюдаемым профилем осельтамивира в клинических исследованиях по профилактике.

Дети

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

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

Дети с бронхиальной астмой в анамнезе

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Для препарата ОСЕЛЬТАМИВИР не существует известного специфического антидота.

Дети

О передозировке осельтамивиром чаще сообщалось при применении у детей, чем у взрослых и подростков.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AH02

Механизм действия

Осельтамивир является пролекарством, его активный метаболит осельтамивира карбоксилат (ОК) – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В – фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в неинфицированные клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме.

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

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа

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

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

Взрослые и подростки в возрасте 13 лет и старше

Отбирались те пациенты, которые сообщали о проявившихся симптомах заболевания в пределах 36 часов, у которых была лихорадка $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, сопровождающаяся хотя бы одним респираторным симптомом (кашель, назальные симптомы, боль в горле) и хотя бы одним системным симптомом (миалгия, озноб/потливость, недомогание, усталость или головная боль). В

объединенном анализе всех взрослых и подростков, положительных в отношении вируса гриппа ($n=2413$), включенных в исследования лечения, назначение осельтамивира 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней снизило среднюю продолжительность гриппа на один день по сравнению с группой плацебо, с 5.2 дня (95% ДИ 4.9-5.5 дня) до 4.2 дня (95% ДИ 4.0-4.4 дня; $p \leq 0.0001$).

Для пациентов, у которых возникли осложнения со стороны нижних дыхательных путей, требующие лечения антибиотиками (в основном бронхита), уменьшилась с 12.7% (135/1063) в группе плацебо до 8.6% (116/1350) у пациентов, получавших лечение осельтамивиром ($p=0.0012$).

Лечение гриппа в популяциях высокого риска

Средняя продолжительность гриппа существенно не уменьшилась у пожилых субъектов (≥ 65 лет) и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших осельтамивир 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней. В группе лечения осельтамивиром уменьшилась продолжительность периода лихорадки на один день. У пожилых пациентов, положительных в отношении вируса гриппа, под действием осельтамивира существенно уменьшилась частота возникновения осложнений со стороны нижних дыхательных путей, требующих лечения антибиотиками (в основном бронхита), с 19% (52/268) в группе плацебо до 12% (29/250) у пациентов, получавших лечение осельтамивиром ($p=0.0156$).

У положительных отношении вируса гриппа пациентов с хронической сердечной и/или дыхательной недостаточностью, комбинированная частота возникновения инфекций нижних дыхательных путей, требующих лечения антибиотиками (в основном бронхита), в группе плацебо составляла 17% (22/133) и в группе, получавшей осельтамивир – 14% (16/118) ($p=0.5976$).

Лечение гриппа у беременных женщин

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

Лечение гриппа у детей

В исследовании в целом здоровых детей (65% положительных в отношении гриппозной инфекции) в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5.3 года), у которых была лихорадка ($\geq 37.8^\circ\text{C}$) вместе с кашлем или насморком, у 67% пациентов был грипп А и у 33% - грипп В. Лечение осельтамивиром, начатое в течение 48 часов после развития симптомов заболевания, существенно уменьшало время, требующееся на лечение болезни (что определялось как одновременное восстановление нормального состояния здоровья, активности, уменьшение температуры, кашля и насморка) на 1,5 дня (95% ДИ 0,6-2,2 дня; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. Прием осельтамивира уменьшал частоту возникновения острого среднего отита с 26,5% (53/200) в группе плацебо до 16% (29/183) в группе пациентов, принимавших осельтамивир ($p=0,013$).

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

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

Лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа В

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

Лечение гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом

Рандомизированное двойное слепое исследование по оценке безопасности и характеристике эффектов осельтамивира на развитие резистентного вируса гриппа (первичный анализ) у инфицированных гриппом пациентов с ослабленным иммунитетом включало в себя 151 взрослого, 7 подростков и 9 детей для оценки эффективности осельтамивира (вторичный анализ, не усилен). Исследование включало пациентов с трансплантированным солидным органом, пациентов с пересаженными гемопоэтическими стволовыми клетками, ВИЧ-положительных пациентов с числом клеток $\text{CD4}^{+} < 500$ клеток/ мм^3 , пациентов, получающих системную иммуносупрессивную терапию, а также пациентов с гематологической злокачественной опухолью. Эти пациенты были рандомизированы для лечения в течение 96 часов с момента развития симптомов на протяжении 10 дней. Терапия проводилась в следующем режиме: стандартная доза (75 мг или скорректированная на массу тела у детей) два раза в сутки (73 взрослых, 4 подростка и 4 ребенка) или двойная доза (150 мг или скорректированная на массу тела у детей) два раза в сутки (78 взрослых, 3 подростка и 5 детей) осельтамивира.

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

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

Профилактика гриппа

Эффективность осельтамивира для профилактики гриппа в естественных условиях была продемонстрирована в исследовании постконтактной профилактики в семьях и двух сезонных исследованиях профилактики. Во всех этих исследованиях первичным показателем эффективности была частота возникновения лабораторно диагностируемого гриппа. Вирулентность вируса гриппа не прогнозируема и варьирует в пределах региона и от сезона к сезону, поэтому

варьирует и количество людей, которым требуется профилактика гриппа (number needed to treat – NNT).

Постконтактная профилактика

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

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

В соответствии с анализом подгруппы 1-12-летних детей частота возникновения лабораторно и клинически диагностированных случаев гриппа значительно снизилась с 19% (21/111) в группе пациентов, не получавших профилактику, до 7% (7/104) в группе пациентов, получавших профилактику (64,4% уменьшение [95% ДИ 15,8-85,0; $p=0,0188$]).

Среди детей, которые еще не были заражены в начале исследования, частота возникновения лабораторно и клинически диагностированного гриппа уменьшилась с 21% (15/70) в группе пациентов, не получавших профилактику, до 4% (2/47) в группе пациентов, получавших профилактику (80,1% уменьшение (95% ДИ 22,0-94,9; $p=0,0206$)). В популяции детей NNT составляло 9 (95% ДИ 7-24) для всей популяции исследования в целом (ITT) и 8 (95% ДИ 6, верхняя граница не определяема) в популяции детей, контактировавших с нулевыми пациентами.

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

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

Профилактика во время эпидемии гриппа в общей популяции

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

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

Профилактика гриппа у лиц с ослабленным иммунитетом

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

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

Резистентность

Клинические исследования

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

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

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

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

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

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

Большая часть пациентов-носителей осельтамивир-резистентного вируса была инфицирована вирусом гриппа типа А; носительство имело продолжительный характер. Частота развития резистентности к осельтамивиру у детей (≤ 12 лет), получающих осельтамивир, в двух исследованиях по изучению резистентности составила 20,7% (6 пациентов из 29). Из 6 детей с обнаруженной резистентностью к осельтамивиру, возникшей после начала лечения, 3 пациента получали стандартную дозу и 3 – высокую (двойную или тройную дозу). У большинства пациентов был острый лимфоидный лейкоз и возраст ≤ 5 лет.

Частота развития резистентности к осельтамивиру в клинических исследованиях.

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности
---------------------	--

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

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

Профилактика гриппа

При приеме осельтамивира с целью постконтактной профилактики (7 дней), профилактики контактировавших в семье (10 дней) и сезонной профилактики (42 дня) у лиц с нормальной функцией иммунной системы случаев резистентности к препарату не отмечено.

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

Данные отдельных клинических случаев и наблюдательных исследований

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

Устойчивые к осельтамивиру вирусы, выделенные у пациентов, получавших осельтамивир, и устойчивые к осельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа имели мутации нейраминидазы N1 и N2. Мутации устойчивости имели тенденцию быть специфичными к подтипам вируса. С 2007 года встречающаяся в природе устойчивость, связанная с мутацией Y275Y сезонных штаммов H1N1 стала спорадически выявляться. Чувствительность к осельтамивиру и распространение таких вирусов меняются в зависимости от сезона и местности. В 2008 году H275Y была найдена у >99% циркулирующих штаммов гриппа H1N1 в Европе. В 2009 году грипп H1N1 («свиной грипп») был почти равномерно чувствителен к осельтамивиру; были отмечены только спорадические сообщения об устойчивости, как при лечении, так и при профилактике.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Осельтамивир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и экстенсивно превращается в активный метаболит под действием печеночных и кишечных эстераз. Концентрации активного метаболита в плазме определяются в пределах 30 мин, время достижения максимальной концентрации 2–3 ч, и более чем в 20 раз превышают концентрации пролекарства. Не менее 75 % принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5 % – в виде исходного препарата. Плазменные концентрации как пролекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Распределение

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

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

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

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.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого и старческого возраста (65–78 лет) экспозиция активного метаболита в равновесном состоянии на 25–35 % выше, чем у более молодых пациентов при назначении аналогичных доз осельтамивира. Период полувыведения препарата у пациентов пожилого и старческого возраста существенно не отличался от такового у более молодых пациентов. С учетом данных по экспозиции препарата и его переносимости пациентами пожилого и старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется.

Беременные женщины

В ходе объединенного анализа популяционной фармакокинетики было выявлено, что применение осельтамивира в дозе, указанной в разделе 4.2, приводит к более низкой экспозиции активного метаболита (в среднем на 30 % в течение всех триместров беременности) у беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами. Наименьшая расчетная экспозиция, тем не менее, остается выше ингибирующих концентраций (значения 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, пункт «Лечение гриппа у беременных женщин»).

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 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 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, 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Крахмал прежелатинизированный

Повидон К-25

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Капсулы твердые желатиновые:

Корпус:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Крышечка:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Краситель желтый «солнечный закат» FCF (E110)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения.

6.5 Характер и содержание упаковки

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

1, 2, 3 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ПРАНАФАРМ» (ООО «ПРАНАФАРМ»)
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81
тел. (846) 334-52-32, 207-12-61
факс (846) 335-15-61, 207-41-62
e-mail: info@pranapharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направляют по адресу:

Российская Федерация
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ПРАНАФАРМ» (ООО «ПРАНАФАРМ»)
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81
тел. (846) 334-52-32, 207-12-61
факс (846) 335-15-61, 207-41-62
e-mail: info@pranapharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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