

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ОСЕЛЬТАМИВИР**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Осельтамивир

Международное непатентованное или группировочное наименование: осельтамивир

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула 30 мг содержит:

Действующее вещество: осельтамивира фосфат – 39,4 мг (в пересчете на осельтамивир – 30,0 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон К30, натрия кроскармеллоза, тальк, натрия стеарилфумарат.

Капсула твердая желатиновая № 4: титана диоксид, желатин.

1 капсула 45 мг содержит:

Действующее вещество: осельтамивира фосфат – 59,1 мг (в пересчете на осельтамивир – 45,0 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон К30, натрия кроскармеллоза, тальк, натрия стеарилфумарат.

Капсула твердая желатиновая № 3: титана диоксид, желатин.

1 капсула 75 мг содержит:

Действующее вещество: осельтамивира фосфат – 98,5 мг (в пересчете на осельтамивир – 30,0 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный, повидон К30, натрия кроскармеллоза, тальк, натрия стеарилфумарат.

Капсула твердая желатиновая № 1: титана диоксид, желатин.

Описание

Твердые капсулы, корпус и крышечка капсулы непрозрачные, от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета.

Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство

Код АТХ: J05AN02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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

репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма. Концентрация ОК, необходимая для ингибирования нейраминидазы на 50 % (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

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

Исследования естественной гриппозной инфекции

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

Данные, полученные в исследовании по терапии 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 старше 13 лет, больные гриппом, имевшие сопутствующие хронические заболевания сердечно-сосудистой и/или дыхательной систем, получали осельтамивир в том же режиме дозирования или плацебо. Отличий в медиане периода до уменьшения клинических проявлений гриппозной инфекции в группах осельтамивир и плацебо не было, однако период повышения температуры при приеме осельтамивира сокращался примерно на 1 день. Доля пациентов, выделяющих вирус на 2-ой и 4-ый день, становилась значительно меньше. Профиль безопасности осельтамивира у пациентов группы риска не отличался от такового в общей популяции взрослых пациентов.

Лечение гриппа у детей

У детей в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5,3 года), имевших лихорадку ($\geq 37,8$ °С) и один из симптомов со стороны дыхательной системы (кашель или ринит) в период циркуляции вируса гриппа среди населения, было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. 67 % пациентов были инфицированы вирусом гриппа А и 33 % пациентов – вирусом гриппа В. Осельтамивир (при приеме не позднее 48 ч после появления первых симптомов гриппозной инфекции) значительно снижал продолжительность заболевания (на 35,8 ч) по сравнению с плацебо. Продолжительность заболевания определялась как время до купирования кашля, заложенности носа,

исчезновения лихорадки, возвращения к обычной активности. В группе детей, получавших осельтамивир, частота острого среднего отита снижалась на 40 % по сравнению с группой плацебо. Выздоровление и возвращение к обычной активности наступало почти на 2 дня раньше у детей, получавших осельтамивир, по сравнению с группой плацебо.

В другом исследовании участвовали дети в возрасте 6-12 лет, страдающие бронхиальной астмой; 53,6 % пациентов имели гриппозную инфекцию, подтвержденную серологически и/или в культуре. Медиана продолжительности заболевания в группе пациентов, получавших осельтамивир, значительно не снижалась. Но к последнему 6-му дню терапии осельтамивиром объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) повышался на 10,8 % по сравнению с 4,7 % у пациентов, получавших плацебо ($p = 0,0148$).

Профилактика гриппа у взрослых и подростков

Профилактическая эффективность осельтамивира при естественной гриппозной инфекции А и В была доказана в 3 отдельных клинических исследованиях III фазы. На фоне приема осельтамивира гриппом заболели около 1 % пациентов. Осельтамивир также значительно уменьшал частоту выделения вируса и предотвращал передачу вируса от одного члена семьи к другому.

Взрослые и подростки, которые были в контакте с 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 препарат в течение 42 дней.

У лиц пожилого и старческого возраста, находившихся в домах для престарелых, 80 % из которых были привиты перед сезоном, когда проводилось исследование, осельтамивир достоверно снижал заболеваемость гриппом на 92 %. В том же исследовании осельтамивир достоверно (на 86 %) уменьшал частоту осложнений гриппа: бронхита, пневмонии, синусита. Пациенты принимали препарат в течение 42 дней.

Профилактика гриппа у детей

Профилактическая эффективность осельтамивира при естественной гриппозной инфекции была продемонстрирована у детей от 1 года до 12 лет после контакта с заболевшим членом семьи или с кем-то из постоянного окружения. Основным параметром эффективности была частота лабораторно подтвержденной гриппозной инфекции. У детей, получавших осельтамивир в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь в дозе от 30 до 75 мг 1 раз в день в течение 10 дней и не выделявших вирус исходно, частота лабораторно подтвержденного гриппа уменьшилась до 4 % (2/47) по сравнению с 21 % (15/70) в группе плацебо.

Профилактика гриппа у лиц с ослабленным иммунитетом

У лиц с ослабленным иммунитетом при сезонной гриппозной инфекции и при отсутствии вирусовыделения исходно, профилактическое применение осельтамивира приводило к снижению частоты лабораторно подтвержденной гриппозной инфекции, сопровождающейся клинической симптоматикой, до 0,4 % (1/232) по сравнению с 3 % (7/231) в группе плацебо. Лабораторно подтвержденная гриппозная инфекция, сопровождающаяся клинической симптоматикой, диагностировалась при наличии температуры в полости рта выше 37,2 °С, кашля и/или острого ринита (все зарегистрированные в один и тот же день во время приема препарата/плацебо), а также

положительного результата обратно-транскриптазной полимеразной цепной реакции на РНК вируса гриппа.

Резистентность

Клинические исследования

У всех пациентов-носителей ОК-резистентного вируса носительство имело временный характер, не влияло на элиминацию вируса и не вызывало ухудшения клинического состояния.

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности	
	Фенотипирование*	Гено- и фенотипирование*
Взрослые и подростки	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Дети (1-12 лет)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

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

При приеме осельтамивира с целью постконтактной профилактики (7 дней), профилактики контактировавших в семье (10 дней) и сезонной профилактики (42 дня) у лиц с нормальной функцией иммунной системы случаев резистентности к препарату не отмечено. В 12-недельном исследовании по сезонной профилактике у лиц с ослабленным иммунитетом случаев возникновения резистентности также не наблюдалось.

Данные отдельных клинических случаев и наблюдательных исследований

У пациентов, не получавших осельтамивир, обнаружены возникающие в природных условиях мутации вирусов гриппа А и В, которые обладали сниженной чувствительностью к осельтамивиру. В 2008 году мутация по типу замены H275Y, приводящая к резистентности, была обнаружена более чем у 99 % штаммов вируса 2008 H1N1, циркулирующих в Европе. Вирус гриппа 2009 H1N1 («свиной грипп») в большинстве случаев был чувствителен к осельтамивиру. Устойчивые к осельтамивиру штаммы обнаружены у лиц с нормальной функцией иммунной системы и лиц с ослабленным иммунитетом, принимавших осельтамивир. Степень снижения чувствительности к осельтамивиру и частота встречаемости подобных вирусов может отличаться в зависимости от сезона и региона. Устойчивость к осельтамивиру обнаружена у пациентов с пандемическим гриппом H1N1, получавших препарат как для лечения, так и для профилактики.

Частота встречаемости резистентности может быть выше у более молодых пациентов и пациентов с ослабленным иммунитетом. Устойчивые к осельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа и вирусы гриппа от пациентов, получавших терапию осельтамивиром, несут мутации нейраминидазы N1 и N2. Мутации, приводящие к устойчивости, часто являются специфическими для подтипа нейраминидазы. При принятии решения о применении осельтамивира следует учитывать сезонную чувствительность вируса гриппа к препарату (последнюю информацию можно найти на сайте ВОЗ).

Доклинические данные

Доклинические данные, полученные на основании стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, генотоксичности и хронической токсичности, не выявили особой опасности для человека.

Канцерогенность: результаты 3-х исследований по выявлению канцерогенного потенциала (двух 2-х летних исследований на крысах и мышах для осельтамивира и одного 6-ти месячного исследования на трансгенных мышах Tg:AC для активного метаболита) были отрицательными.

Мутагенность: стандартные генотоксические тесты для осельтамивира и активного

метаболита были отрицательными.

Влияние на фертильность: осельтамивир в дозе 1500 мг/кг/сут не влиял на генеративную функцию самцов и самок крыс.

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

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

Примерно у 50 % протестированных морских свинок при введении максимальных доз активной субстанции осельтамивира наблюдалась сенсбилизация 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.

Фармакокинетика

Всасывание

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.

Метаболизм

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.

Выведение

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 нарушением функции почек

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

Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась.

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. «Дозирование в особых случаях»). 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 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.

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 в 30 мг или 45 мг в соответствии с рекомендациями по дозированию для детей, приведенными в разделе «Способ применения и дозы», 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.

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 больных).

Профилактика гриппа у детей старше 1 года.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к осельтамивиру или любому компоненту препарата. Терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин).

Детский возраст до 1 года.

Тяжелая печеночная недостаточность.

С осторожностью

Беременность, период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Однако результаты постмаркетинговых и наблюдательных исследований продемонстрировали пользу предлагаемого стандартного режима дозирования для данной популяции пациентов. Результаты фармакокинетического анализа показали более низкую экспозицию активного метаболита (приблизительно на 30 % в течение всех триместров беременности) у беременных женщин по сравнению с не беременными. Тем не менее, значение расчетной экспозиции остается выше ингибирующих концентраций (значение IC₉₅) и терапевтических значений для многих штаммов вируса гриппа. Изменение режима дозирования у беременных женщин при проведении терапии или профилактики не рекомендуется (см. раздел «Фармакокинетика в особых группах пациентов»). Не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния препарата на беременность, эмбрио-фетальное или постнатальное развитие (см. «Доклинические данные»). При назначении осельтамивира беременным женщинам следует учитывать как данные по безопасности, так и течение беременности, и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

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. Осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко (см. «Доклинические данные»), создавая субтерапевтические концентрации в крови грудного ребенка. При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа. При беременности и в период грудного вскармливания осельтамивир применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Способ применения и дозы

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

При наличии проблем с проглатыванием капсул необходимо открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (шоколадный сироп с нормальным содержанием сахара или без содержания сахара, мед, светло-коричневый сахар или столовый сахар, растворенный в воде, сладкий десерт, сгущенное молоко с сахаром, яблочное пюре или йогурт) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и

дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления. Подробные рекомендации даны в подразделе «*Экстемпоральное приготовление суспензии осельтамивира*».

Стандартный режим дозирования

Лечение

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

Взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет

По 75 мг (одна капсула 75 мг или одна капсула 30 мг + одна капсула 45 мг) 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сутки не приводит к усилению эффекта.

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 или одну капсулу 30 мг + одну капсулу 45 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Дети в возрасте от 1 года до 8 лет

Рекомендованный режим дозирования осельтамивира в капсулах по 30 мг и 45 мг:

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 экстемпорально (см. подраздел «*Экстемпоральное приготовление суспензии осельтамивира*»).

Профилактика

Прием препарата нужно начинать не позднее 2 суток после контакта с больными.

Взрослые и подростки в возрасте ≥ 12 лет

По 75 мг (одна капсула 75 мг или одна капсула 30 мг + одна капсула 45 мг) 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 10 дней после контакта с больным. Во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата.

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

Дети, которые могут проглатывать капсулы, также могут получать профилактическую терапию, принимая по одной капсуле 75 мг или одну капсулу 30 мг + одну капсулу 45 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Дети в возрасте от 1 года до 8 лет

Рекомендованный режим дозирования осельтамивира в капсулах по 30 мг и 45 мг:

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 экстемпорально (см. подраздел «*Экстемпоральное приготовление суспензии осельтамивира*»).

Дозирование в особых случаях

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.

У пациентов с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин рекомендуется уменьшить дозу осельтамивира до 30 мг через день. Пациентам, находящимся на постоянном гемодиализе, осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа («1-й сеанс»). Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне осельтамивир следует принимать по 30 мг после каждого последующего нечетного сеанса диализа. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, осельтамивир следует принимать в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые 7 дней. Фармакокинетика осельтамивира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина ≤ 10 мл/мин), не находящихся на диализе, не изучалась. В связи с этим рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы при лечении и профилактики 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)

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

Дети

Осельтамивир в данной лекарственной форме не следует назначать детям до 1 года.

Экстемпоральное приготовление суспензии осельтамивира

В случаях, когда у взрослых, подростков и детей существует проблема с проглатыванием капсул, необходимо открыть капсулу и высыпать ее содержимое в небольшое количество

(максимально 1 чайная ложка) подходящего подслащенного продукта питания (см. выше) для того, чтобы скрыть горький вкус. Смесь необходимо тщательно перемешать и дать пациенту целиком. Следует проглотить смесь сразу же после приготовления.

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

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

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

1. Определить необходимое количество капсул осельтамивира, требующееся для приготовления смеси:

Масса тела*	Количество капсул осельтамивира для обеспечения рекомендованной дозы с целью лечения в течение 5 дней	Количество капсул осельтамивира 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 осельтамивир, 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 осельтамивира 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.

Побочное действие

Клинические исследования

В исследованиях по лечению гриппа у взрослых/пациентов подросткового возраста самыми частыми нежелательными реакциями (НР) были тошнота, рвота и головная боль.

Большинство НР возникали в первый или второй день лечения и проходили самостоятельно в течение 1-2 дней. В исследованиях по профилактике гриппа у взрослых и подростков самыми частыми НР были тошнота, рвота, головная боль и боль. У детей наиболее часто встречалась рвота. Описанные НР в большинстве случаев не требовали отмены препарата.

Лечение и профилактики гриппа у взрослых и подростков

В таблице 1 представлены НР, возникавшие наиболее часто ($\geq 1\%$) 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), и частота которых как минимум на 1 % выше по сравнению с плацебо. В исследования по лечению гриппа вошли взрослые/подростки без сопутствующей патологии и пациенты группы риска, т.е. пациенты с высоким риском развития осложнений гриппа (пациенты пожилого и старческого возраста, пациенты с хроническими заболеваниями сердца или органов дыхания). В целом профиль безопасности у пациентов группы риска соответствовал таковому у взрослых/пациентов подросткового возраста без сопутствующей патологии.

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

Таблица 1. Процент взрослых/подростков с НР, возникавшими с частотой $\geq 1\%$ в группе осельтамивира в исследованиях по лечению и профилактике гриппозной инфекции (различие с плацебо $\geq 1\%$).

Системно-органный класс	Лечение		Профилактика		Категория частоты ^a
	Осельтамивир (75 мг 2 раза/сут) N = 2647	Плацебо N=1977	Осельтамивир (75 мг 1 раз/сут) N = 1945	Плацебо N = 1588	
Нежелательная реакция					
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
Тошнота	10 %	6 %	8 %	4 %	очень часто
Рвота	8 %	3 %	2 %	1 %	часто
Нарушения со стороны нервной системы					
Головная боль	2 %	1 %	17 %	16 %	очень часто
Общие расстройства					
Боль	<1 %	<1 %	4 %	3 %	часто

^a Категория частоты представлена только для группы осельтамивира. Для оценки частоты НР использованы следующие категории частоты: очень часто ($>1/10$): часто ($>1/100, <1/10$).

Далее представлены нежелательные явления, которые возникали с частотой $\geq 1\%$ у взрослых и подростков, получавших осельтамивир в качестве терапии и профилактики гриппозной инфекции. Данные нежелательные явления либо более часто наблюдались у пациентов, получавших плацебо, либо различия в частоте между группами осельтамивира и плацебо составили менее 1 %.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (осельтамивир против плацебо): лечение – диарея (6 % против 7 %), боль в животе (включая боль в верхней части живота, 2 % против 3 %);

профилактика – диарея (3 % против 4 %), боль в верхней части живота (2 % против 2 %), диспепсия (1 % против 1 %).

Инфекции и инвазии (осельтамивир против плацебо):

лечение – бронхит (3 % против 4 %), синусит (1 % против 1 %), простой герпес (1 % против

1 %);

профилактика – назофарингит (4 % против 4 %), инфекции верхних дыхательных путей (3 % против 3 %), гриппозная инфекция (2 % против 3 %).

Общие расстройства (осельтамивир против плацебо):

лечение – головокружение (включая вертиго, 2 % против 3 %);

профилактика – усталость (7 % против 7 %), пирексия (2 % против 2 %), гриппоподобное заболевание (1 % против 2 %), головокружение (1 % против 1 %), боль в конечности (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны нервной системы (осельтамивир против плацебо):

лечение – бессонница (1 % против 1 %);

профилактика – бессонница (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (осельтамивир против плацебо):

лечение – кашель (2 % против 2 %), заложенность носа (1 % против 1 %);

профилактика – заложенность носа (7 % против 7 %), ангина (5 % против 5 %), кашель (5 % против 6 %), ринорея (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани (осельтамивир против плацебо):

профилактика – боль в спине (2 % против 3 %), артралгия (1 % против 2 %), миалгия (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы (осельтамивир против плацебо):

профилактика – дисменорея (3 % против 3 %).

Лечение и профилактика гриппозной инфекции у пациентов пожилого и старческого возраста

Профиль безопасности у 942 пациентов пожилого и старческого возраста, получавших осельтамивир или плацебо, клинически не отличался от такового у лиц более молодого возраста (до 65 лет).

Профилактика гриппозной инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом

В 12-недельном исследовании по профилактике гриппа с участием 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей в возрасте от 1 до 12 лет), у пациентов, принимавших осельтамивир (n = 238), профиль безопасности соответствовал описанному ранее в исследованиях по профилактике гриппа.

Лечение и профилактика гриппозной инфекции у детей без сопутствующих заболеваний в возрасте 1-12 лет и пациентов с бронхиальной астмой

В исследованиях по лечению естественной гриппозной инфекции у детей в возрасте от 1 года до 12 лет НР при применении осельтамивира (n = 858), отмеченной с частотой $\geq 1\%$ и как минимум на 1 % чаще по сравнению с плацебо (n = 622), была рвота.

У детей, получавших рекомендованную дозу осельтамивира 1 раз в сутки в качестве постконтактной профилактики в домашних условиях, наиболее часто встречалась рвота (8 % в группе осельтамивира против 2 % в группе, не получавшей профилактическое лечение). Осельтамивир хорошо переносился, зарегистрированные нежелательные явления соответствовали описанным ранее при проведении лечения гриппа у детей.

Далее представлены нежелательные явления, отмеченные у детей с частотой $\geq 1\%$ в исследованиях по лечению гриппа (n = 858) или с частотой $\geq 5\%$ в исследованиях по

профилактике гриппа (n = 148). Данные нежелательные явления более часто наблюдались в группе плацебо/отсутствие профилактики, различия между группами осельтамивира и плацебо/отсутствие профилактики составили менее 1 %.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (осельтамивир против плацебо): лечение – диарея (9 % против 9 %), тошнота (4 % против 4 %), боль в животе (включая боль в верхней части живота, 3 % против 3 %).

Инфекции и инвазии (осельтамивир против плацебо): лечение – средний отит (5 % против 8 %), бронхит (2 % против 3 %), пневмония (1 % против 3 %), синусит (1 % против 2 %).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (осельтамивир против плацебо):

лечение – астма (включая обострение, 3 % против 4 %), носовое кровотечение (2 % против 2 %);

профилактика – кашель (12 % против 26 %), заложенность носа (11 % против 20 %).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (осельтамивир против плацебо): лечение – дерматит (включая аллергический и атопический дерматит, 1 % против 2 %).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения (осельтамивир против плацебо):

лечение – боль в ухе (1 % против 1 %).

Нарушения со стороны органа зрения (осельтамивир против плацебо):

лечение – конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения из глаза и боль в глазах, 1 % против < 1 %).

Дополнительные нежелательные явления, отмеченные при проведении лечения гриппа у детей, не соответствовавшие описанным выше критериям.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы (осельтамивир против плацебо): лечение – лимфоаденопатия (< 1% против 1 %).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения (осельтамивир против плацебо):

лечение – повреждение барабанной перепонки (< 1 % против 1 %).

Постмаркетинговое наблюдение

Далее представлены нежелательные явления при применении осельтамивира, которые наблюдались в период постмаркетингового наблюдения. Частота данных нежелательных явлений и/или причинно-следственная связь с применением осельтамивира не может быть установлена, так как неизвестен истинный размер популяции в виду добровольного характера сообщений.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: реакции гиперчувствительности – дерматит, кожная сыпь, экзема, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, аллергия, анафилактические и анафилактоидные реакции, отек Квинке.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, увеличение активности «печеночных» ферментов у пациентов с гриппоподобными симптомами, получавших осельтамивир; фульминантный гепатит (в том числе с фатальным исходом), печеночная недостаточность, желтуха.

Нарушения со стороны нервно-психической сферы

Гриппозная инфекция может ассоциироваться с различными неврологическими

симптомами и изменениями поведения, включая такие симптомы, как галлюцинации, бред и аномальное поведение. В некоторых случаях они могут привести к смертельному исходу. Такие явления могут возникать как на фоне развития энцефалопатии или энцефалита, так и без проявления данных заболеваний. У пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших осельтамивир с целью лечения гриппа, были зарегистрированы судороги и делирий (включая такие симптомы, как нарушение сознания, дезориентация во времени и пространстве, аномальное поведение, бред, галлюцинации, возбуждение, тревога, ночные кошмары). Эти случаи редко сопровождались опасными для жизни действиями. Роль осельтамивира в развитии этих явлений неизвестна. Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших осельтамивир.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные кровотечения после приема осельтамивира (в частности, нельзя исключить связь между явлениями геморрагического колита и приемом осельтамивира, поскольку указанные явления исчезали как после выздоровления пациента от гриппа, так и после отмены препарата).

Нарушения со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца: аритмия.

Передозировка

В большинстве случаев передозировка в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении осельтамивира не сопровождалась какими-либо нежелательными явлениями. В остальных случаях симптомы передозировки соответствовали нежелательным явлениям, представленным в разделе «Побочное действие».

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны по данным фармакологических и фармакокинетических исследований.

Осельтамивир экстенсивно превращается в активный метаболит под действием эстераз в основном расположенных в печени. Лекарственные взаимодействия, обусловленные конкуренцией за связывание с активными центрами эстераз, в литературных источниках широко не представлены. Низкая степень связывания осельтамивира и активного метаболита с белками плазмы не дают оснований предполагать наличие взаимодействий, связанных с вытеснением лекарственных средств из связи с белками.

Исследования *in vitro* показывают, что ни осельтамивир, ни его активный метаболит не являются предпочтительным субстратом для полифункциональных оксидаз системы цитохрома P450 или для глюкуронилтрансфераз (см. подраздел «Фармакокинетика»). Оснований для взаимодействия с пероральными контрацептивами нет.

Циметидин, неспецифический ингибитор изоферментов системы цитохрома P450 и конкурирующий в процессе канальцевой секреции с препаратами щелочного типа и катионами, не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита. 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.

Пробенецид приводит к увеличению AUC активного метаболита осельтамивира примерно

в 2 раза (за счет снижения активной канальцевой секреции в почках). Однако коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом не требуется, учитывая резерв безопасности активного метаболита.

Одновременный прием с *амоксициллином* не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его компонентов, демонстрируя слабую конкуренцию за выведение путем анионной канальцевой секреции.

Одновременный прием с *парацетамолом* не влияет на плазменные концентрации осельтамивира и его активного метаболита или парацетамола.

Фармакокинетических взаимодействий между осельтамивиром, его основным метаболитом не обнаружено при одновременном приеме с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином, антацидными средствами (магния и алюминия гидроксид, кальция карбонат), варфарином, римантадином или амантадином.

При использовании осельтамивира с часто применяемыми препаратами, такими как ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуметиазид), антибиотики (пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин, циметидин), бета-адреноблокаторы (пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиаты (кодеин), глюкокортикостероиды, ингаляционные бронхолитики и ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол), изменений характера или частоты нежелательных явлений не наблюдалось.

Применять осельтамивир в комбинации с препаратами, имеющими узкую широту терапевтического действия (например, хлорпропамид, метотрексат, бутадион), необходимо с осторожностью.

Особые указания

Нарушения психики

У пациентов (в основном у детей и подростков), принимавших осельтамивир с целью лечения гриппа, были зарегистрированы нарушения со стороны психики, судороги и делирийподобные психоневрологические нарушения. Эти случаи редко сопровождались опасными для жизни действиями. Роль осельтамивира в развитии этих явлений неизвестна. Подобные психоневрологические нарушения так же отмечены у пациентов с гриппом, не получавших осельтамивир.

Риск развития психоневрологических нарушений у пациентов, получающих осельтамивир, не превышает таковой у пациентов с гриппом, не получающих противовирусные препараты.

Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием и поведением пациентов, особенно детей и подростков, с целью выявления признаков аномального поведения и оценки риска продолжения приема препарата при развитии данных явлений.

Данных по эффективности осельтамивира при любых заболеваниях, вызванных другими возбудителями, кроме вирусов гриппа А и В, нет.

Осельтамивир не является заменой вакцинации.

Профилактический прием осельтамивира возможен по эпидемиологическим показаниям.

Рекомендации по коррекции дозы у пациентов с поражением почек представлены в подразделе «Дозирование в особых случаях» (также см. «Фармакокинетика в особых группах пациентов»).

Осельтамивир в данной лекарственной форме не следует назначать детям младше 1 года.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились. Исходя из профиля безопасности, влияние осельтамивира на данные виды деятельности маловероятно.

Форма выпуска

Капсулы, 30 мг, 45 мг, 75 мг.

По 10 или 15 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или по 1, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 капсул вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Претензии потребителей направлять в адрес производителя:

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Начальник отдела регистрации

ООО «Изварино Фарма»

Е.А. Поспелова