

2883Б-2020

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

Сельмивир, 30 мг капсулы
Сельмивир, 45 мг капсулы
Сельмивир, 75 мг капсулы

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Сельмивир, 30 мг капсулы
Каждая капсула содержит осельтамивир (в виде осельтамивира фосфата) 30 мг.
Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

Сельмивир, 45 мг капсул
Каждая капсула содержит осельтамивир (в виде осельтамивира фосфата) 45 мг.
Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

Сельмивир, 75 мг капсулы
Каждая капсула содержит осельтамивир (в виде осельтамивира фосфата) 75 мг.
Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Сельмивир, 30 мг капсулы
Твердые желатиновые капсулы №4 светло-желтого цвета и надписями синего цвета: на крышке – «Н», на корпусе – «33».

Сельмивир, 45 мг капсулы
Твердые желатиновые капсулы №4 серого цвета и надписями синего цвета: на крышке – «Н», на корпусе – «32».

Сельмивир, 75 мг капсулы
Твердые желатиновые капсулы №2 с крышкой светло-желтого цвета, корпусом серого цвета и надписями синего цвета: на крышке – «Н», на корпусе – «5».

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

Препарат показан взрослым и детям, включая доношенных младенцев, с наличием симптомов, типичных для гриппа, в период циркуляции вируса гриппа в популяции. Эффективность была доказана в случае начала терапии в течение двух суток от начала симптомов гриппа.

Профилактика гриппа

- Постконтактная профилактика у взрослых и детей в возрасте от одного года и старше после контакта с клинически диагностированным гриппом при массовом распространении вируса гриппа среди населения.

- Должное использование препарата для профилактики гриппа следует определять в каждом конкретном случае согласно обстоятельствам и потребностям защиты популяции в исключительных случаях (например, в случае несоответствия между циркулирующим штаммом вируса и вакциной, а также в период пандемии) может быть

рассмотрена возможность сезонной профилактики у лиц в возрасте от одного года и старше.

- Препарат показан для постконтактной профилактики гриппа у детей младше 1 года во время вспышки пандемии гриппа (см. раздел 5.2).

Препарат не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа должно определяться на основе официальных рекомендаций. Решения относительно использования осельтамивира для лечения и профилактики 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

Дозу 75 мг можно принимать как:

- одна капсула 75 мг или
- одна капсула 30 мг плюс одна капсула 45 мг.

Взрослые и подростки 13 лет и старше (с массой тела более 40 кг)

Лечение гриппа

Рекомендованный режим дозирования осельтамивира – по 75 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней.

| Масса тела | Рекомендуемая доза в течение 5 дней | *Рекомендуемая доза в течение 10 дней для пациентов с ослабленным иммунитетом |
|------------|-------------------------------------|---|
| > 40 кг | 75 мг 2 раза в день | 75 мг 2 раза в день |

*Рекомендуемая продолжительность лечения для взрослых и подростков с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней. Для получения дополнительной информации см. раздел Особые группы: пациенты с ослабленным иммунитетом.

Лечение должно быть начато как можно скорее в течение первых двух дней от момента развития симптомов гриппа.

Постконтактная профилактика гриппа

Рекомендованная доза осельтамивира для профилактики гриппа после контакта с инфицированным лицом – по 75 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 10 дней.

| Масса тела | Рекомендуемая доза в течение 10 дней | Рекомендуемая доза в течение 10 дней для пациентов с ослабленным иммунитетом |
|------------|--------------------------------------|--|
| > 40 кг | 75 мг 1 раз в день | 75 мг 1 раз в день |

Прием препарата нужно начинать не позднее, чем в первые два дня после контакта

Профилактика во время эпидемии гриппа в сообществе

Для профилактики гриппа во время вспышки эпидемии рекомендовано применение по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель, или до 12 недель у пациентов с ослабленным иммунитетом, (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

| Масса тела | Рекомендуемая доза в течение 6 недель | Рекомендуемая доза до 12 недель для пациентов с ослабленным иммунитетом |
|------------|---------------------------------------|---|
| > 40 кг | 75 мг 1 раз в день | 75 мг 1 раз в день |

Детская популяцияДети от 1 года до 12 лет*Лечение гриппа*

Скорректированные по массе тела режимы дозирования, рекомендуемые для лечения младенцев и детей в возрасте 1 года или старше, составляют:

| Масса тела | Рекомендуемая доза в течение 5 дней | *Рекомендуемая доза в течение 10 дней для пациентов с ослабленным иммунитетом |
|-------------|-------------------------------------|---|
| 10 – 15 кг | 30 мг два раза в день | 30 мг два раза в день |
| >15 – 23 кг | 45 мг два раза в день | 45 мг два раза в день |
| >23 – 40 кг | 60 мг два раза в день | 60 мг два раза в день |
| > 40 кг | 75 мг два раза в день | 75 мг два раза в день |

*Рекомендуемая продолжительность лечения детей с ослабленным иммунитетом (≥ 1 года) составляет 10 дней. Для получения дополнительной информации см. раздел Особые группы: пациенты с ослабленным иммунитетом.

Лечение должно быть начато как можно скорее в течение первых двух дней от момента развития симптомов гриппа.

Постконтактная профилактика гриппа

Рекомендованная доза для постконтактной профилактики составляет:

| Масса тела | Рекомендуемая доза в течение 10 дней | Рекомендуемая доза в течение 10 дней для пациентов с ослабленным иммунитетом |
|-------------|--------------------------------------|--|
| 10 – 15 кг | 30 мг один раз в день | 30 мг один раз в день |
| >15 – 23 кг | 45 мг один раз в день | 45 мг один раз в день |
| >23 – 40 кг | 60 мг один раз в день | 60 мг один раз в день |
| > 40 кг | 75 мг один раз в день | 75 мг один раз в день |

Профилактика во время эпидемии гриппа в сообществе

Эффективность препарата для профилактики во время сезонной эпидемии гриппа у детей младше 12 лет не изучалась.

НД РБ

Младенцы в возрасте от 0 до 12 месяцев

2883Б-2020

Лечение гриппа

Во время вспышки пандемии гриппа рекомендуемая лечебная доза для детей от 0 до 12 месяцев составляет 3 мг/кг два раза в день. Это основывается на фармакокинетических данных и данных по безопасности, которые показывают, что при применении этой дозы у детей от 0 до 12 месяцев обеспечиваются плазменные концентрации пролекарства и активного метаболита, которые предполагают обеспечение эффективности и профиля безопасности, сопоставимых с таковыми у взрослых и более старших детей (см. раздел 5.2). Для лечения детей от 0 до 12 месяцев рекомендуются следующие схемы дозирования:

| *Масса тела | Рекомендуемая доза в течение 5 дней | **Рекомендуемая доза в течение 10 дней для пациентов с ослабленным иммунитетом |
|-------------|-------------------------------------|--|
| 3 кг | 9 мг два раза в день | 9 мг два раза в день |
| 4 кг | 12 мг два раза в день | 12 мг два раза в день |
| 5 кг | 15 мг два раза в день | 15 мг два раза в день |
| 6 кг | 18 мг два раза в день | 18 мг два раза в день |
| 7 кг | 21 мг два раза в день | 21 мг два раза в день |
| 8 кг | 24 мг два раза в день | 24 мг два раза в день |
| 9 кг | 27 мг два раза в день | 27 мг два раза в день |
| 10 кг | 30 мг два раза в день | 30 мг два раза в день |

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

**Рекомендуемая продолжительность лечения младенцев с ослабленным иммунитетом (0-12 месяцев) составляет 10 дней. Для получения дополнительной информации см. раздел Особые группы: пациенты с ослабленным иммунитетом.

Эти рекомендации по дозировке не подходят для недоношенных детей, т.е. менее 36 недель гестационного возраста. Для данной группы пациентов нет достаточного количества данных, им может потребоваться другая дозировка по причине незрелости психофизиологических функций.

Постконтактная профилактика гриппа

Профилактическая доза, рекомендуемая для детей в возрасте менее 1 года во время вспышки пандемии гриппа - половина суточной терапевтической дозы. Это основывается на клинических данных, полученных у младенцев и детей в возрасте 1 года и старше, а также взрослых, которые показывают, что профилактическая доза, соответствующая половинной терапевтической суточной дозе, клинически эффективна для того чтобы избежать гриппа. Для младенцев от 0 до 12 месяцев рекомендуется

следующая профилактическая схема, адаптированная согласно возрасту (см. раздел 5.2 сведения о моделировании экспозиции:

2883Б-2020

| Возраст | Рекомендуемая доза в течение 10 дней | Рекомендуемая доза в течение 10 дней для пациентов с ослабленным иммунитетом |
|--------------|--------------------------------------|--|
| 0-12 месяцев | 3 мг/кг один раз в день | 3 мг/кг один раз в день |

Эти рекомендации по дозировке не подходят для недоношенных детей, т.е. менее 36 недель гестационного возраста. Для данной группы пациентов нет достаточного количества данных, им может потребоваться другая дозировка по причине незрелости психофизиологических функций.

Профилактика во время эпидемии гриппа в сообществе

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

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Исследования пациентов детского возраста с печеночной недостаточностью не проводились.

Пациенты с почечной недостаточностью

Лечение гриппа

Взрослым пациентам и подросткам (13-17 лет) с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степени тяжести рекомендуется подбор дозы. Рекомендуемые дозы описаны в таблице ниже:

| Клиренс креатинина | Рекомендуемые дозы |
|---|--|
| > 60 мл/мин | 75 мг 2 раза в день |
| > 30 - 60 мл/мин | 30 мг 2 раза в день |
| > 10 - 30 мл/мин | 30 мг 1 раз в день |
| ≤ 10 мл/мин | Не рекомендуется (данные отсутствуют) |
| Пациенты на гемодиализе | 30 мг после каждой процедуры гемодиализа |
| Пациенты на перитонеальном гемодиализе* | 30 мг однократно |

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

Профилактика гриппа

Взрослым пациентам и подросткам (13-17 лет) с нарушениями функции почек умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуется подбор дозы. Рекомендуемые дозы описаны в таблице ниже.

| Клиренс креатинина | Рекомендуемые дозы |
|---|---|
| > 60 мл/мин | 75 мг 1 раз в сутки |
| > 30 - 60 мл/мин | 30 мг 1 раз в сутки |
| > 10 - 30 мл/мин | 30 мг 1 раз через день |
| ≤ 10 мл/мин | Не рекомендуется (данные отсутствуют) |
| Пациенты на гемодиализе | 30 мг после каждой второй процедуры гемодиализа |
| Пациенты на перитонеальном гемодиализе* | 30 мг один раз в неделю |

*Данные, полученные из исследований пациентов, находящихся на ПАПД; ожидается, что клиренс осельтамивира карбоксилата будет выше, когда применяется автоматизированный перитонеальный диализ (АПД). Метод лечения может быть изменен с АПД на ПАПД, если такая необходимость рассматривается нефрологом.

Дать какие-либо рекомендации по дозированию у младенцев и детей (12 лет и младше) с почечной недостаточностью невозможно из-за отсутствия доступных клинических данных.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы, за исключением наличия средней или тяжелой степени почечной недостаточности.

Пациенты с иммунодефицитом

Лечение гриппа

Рекомендованный режим дозирования осельтамивира – по 75 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 10 дней для взрослых (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1). Лечение должно быть начато как можно скорее в течение первых двух дней от момента развития симптомов гриппа.

Сезонная профилактика

Для пациентов с иммунодефицитом рассматривается возможность продления сезонной профилактики до 12 недель (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Способ применения

Для приема внутрь.

Пациенты, испытывающие затруднение при проглатывании капсул, или которым требуется более низкая доза препарата, должны получать лечение осельтамивиром в других лекарственных формах

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 при заболеваниях, вызванных вирусами гриппа. Отсутствуют доказательства эффективности осельтамивира в отношении заболеваний, вызванных агентами, отличными от вируса гриппа (см. раздел 5.1).

Препарат Сельмивир не является заменителем вакцины против гриппа. Применение препарата осельтамивир не должно влиять на определение лиц для ежегодной вакцинации против гриппа. Защита от гриппа длится только во время приема препарата осельтамивир. Препарат осельтамивир следует применять для лечения и профилактики гриппа только при наличии надежных эпидемиологических данных, подтверждающих факт циркуляции гриппа в популяции. Чувствительность циркулирующих штаммов гриппа к осельтамивиру очень вариабельна (см. раздел 5.1). Следовательно, медицинские работники, назначающие рецептурные препараты, должны учитывать наиболее свежую информацию о характере чувствительности циркулирующих в данный момент вирусов к осельтамивиру при принятии решения об использовании препарата Сельмивир.

Сопутствующие тяжелые состояния

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности осельтамивира у пациентов с любыми в достаточной степени тяжелыми или нестабильными медицинскими состояниями, при которых риск госпитализации рассматривается как неизбежный.

Пациенты с иммунодефицитом

Эффективность осельтамивира как для лечения, так и для профилактики гриппа у пациентов с иммунодефицитом не была четко установлена (см. раздел 5.1).

Сердечные/респираторные заболевания

Эффективность осельтамивира для лечения пациентов, страдающих хроническим заболеванием сердца и/или дыхательных путей, не была установлена. У таких пациентов не отмечалось различий в частоте возникновения осложнений между группами, получавшими лекарственное средство и плацебо (см. раздел 5.1).

Детская популяция

В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие дать рекомендации по дозированию у недоношенных детей (менее 36 недель постконцептуального возраста)*.

Тяжелая почечная недостаточность

Рекомендуется коррекция дозы при лечении и профилактике у взрослых и подростков (13-17 лет) с тяжелой почечной недостаточностью. Недостаточно клинических данных для младенцев и детей (от 1 года и старше) с почечной недостаточностью для того, чтобы дать рекомендации по дозированию (см. раздел 4.2 и 5.2).

Нервно-психические расстройства

У пациентов (в основном, детей и подростков), принимавших препарат осельтамивир с целью лечения гриппа, были зарегистрированы нервно-психические расстройства (см. раздел 4.8). Подобные нервно-психические расстройства также отмечены у пациентов с гриппом, не принимавших осельтамивир. 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.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические свойства осельтамивира, такие как низкая связываемость с белками плазмы и метаболизм, не зависящий от CYP450 и системы глюкуронидазы (см. раздел 5.2), предполагают, что клинически существенные взаимодействия посредством этих механизмов маловероятны.

Пробенецид

У пациентов с нормальной почечной функцией не требуется коррекция дозы при одновременном применении осельтамивира и пробенецида. Одновременное применение пробенецида, сильного ингибитора почечной тубулярной анионной секреции, приводит к приблизительно двукратному повышению концентрации активного метаболита осельтамивира.

Амоксициллин

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

Почечная элиминация

Клинически существенные лекарственные взаимодействия вследствие конкуренции при почечной тубулярной секреции маловероятны по причине известного профиля безопасности большинства этих веществ, особенностей элиминации активного метаболита (гломерулярная фильтрация и тубулярная анионная секреция) и из-за их механизмов экскреции. Все же следует соблюдать осторожность при назначении осельтамивира пациентам, применяющим лекарственные средства с узким терапевтическим интервалом, которые выделяются тем же путем (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Дополнительная информация

Не было замечено фармакокинетических взаимодействий между осельтамивиром или его основным метаболитом при применении осельтамивира вместе с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином или антацидами (гидроксидом магния и алюминия, а также карбонатом кальция), ремантадином или варфарином (у пациентов, стабильных на варфарине, не больных гриппом).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Грипп ассоциируется с неблагоприятными исходами для беременности и плода, с риском тяжелых врожденных мальформаций в том числе врожденных пороков сердца. Большой объем данных о воздействии осельтамивира на беременных женщин из пострегистрационных отчетов и наблюдационных исследований (более 1000 исходов с воздействием во время первого триместра) не указывает ни на мальформативную, ни на фето-/неонатальную токсичность осельтамивира.

Однако в одном наблюдационном исследовании, где риск общей мальформации не был повышен, результаты по тяжелым врожденным порокам сердца, диагностированным в течение 12 месяцев после рождения, не были однозначными. В этом исследовании заболеваемость тяжелыми врожденными пороками сердца после воздействия осельтамивира во время первого триместра составила 1,76% (7 младенцев из 397 беременностей) по сравнению с 1,01 % в беременностях без воздействия из общей популяции (отношение шансов 1,75, 95 % ДИ 0,51-5,98). Клиническая значимость этого

результата не ясна, так как исследование имеет ограниченную мощность. Помимо этого, исследование было недостаточно масштабным для надежной оценки отдельных типов тяжелых мальформаций; более того, женщины, подвергшиеся воздействию осельтамивира, и женщины, не подвергшиеся воздействию, не являются сравнимыми в полной мере, в частности, в отношении того, был у них грипп или нет.

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

Во время беременности можно рассматривать возможность использования осельтамивира, если это необходимо, с учетом имеющихся данных по безопасности и пользе (данные о пользе для беременных женщин см. в разделе 5.1 «Лечение гриппа при беременности») и патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа.

Лактация

Ограниченные данные о грудных детях, матери которых принимали осельтамивир, и о выделении осельтамивира с грудным молоком продемонстрировали, что осельтамивир и его активный метаболит были найдены в грудном молоке в очень низких дозах, которые ниже терапевтической дозы для младенца. Принимая во внимание эту информацию, патогенность штамма циркулирующего вируса гриппа и состояние матери, применение осельтамивира может быть рассмотрено, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

На основании предклинических данных нет доказательств влияния осельтамивира на мужскую или женскую фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Осельтамивир не влияет на способность водить транспортное средство и управлять механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Общий профиль безопасности

Общий профиль безопасности препарата осельтамивира основывается на данных клинических исследований 6049 взрослых/подростков и 1473 пациентов детского возраста, получавших препарат осельтамивир или плацебо для лечения гриппа, а также 3990 взрослых/подростков и 253 детей, получавших препарат осельтамивир или плацебо для профилактики гриппа. Дополнительной группой взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом получали препарат осельтамивира для лечения гриппа и 475 пациентов с иммунодефицитом (в том числе 18 детей, из них 10 получали препарат осельтамивира и 8 - плацебо), получали препарат осельтамивира или плацебо для профилактики гриппа.

В исследованиях лечения гриппа у взрослых/подростков чаще всего описывались такие нежелательные реакции, как тошнота и рвота, в исследованиях профилактики - тошнота. О большинстве этих нежелательных реакций сообщалось однократно в первый или второй день лечения, и они самопроизвольно проходили в течение 1-2 дней. У детей в качестве нежелательной реакции чаще всего описывалась рвота. В большинстве случаев эти нежелательные реакции не приводили к прекращению лечения.

С момента начала продаж редко сообщалось о следующих серьезных нежелательных реакциях осельтамивира: анафилактические и анафилактоидные реакции, заболевания

печени (фульминантный гепатит, нарушение функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, желудочно-кишечное кровотечение и нейропсихиатрические расстройства. Перечисленные в нижеприведенной таблице нежелательные реакции относятся к следующим категориям: очень частые ($>1/10$), частые ($>1/100$ до $<1/10$), нечастые ($>1/1000$ до $<1/100$), редкие ($>1/10000$ до $<1/1000$), и очень редкие ($<1/10000$). Нежелательные реакции добавлены в соответствующую категорию таблицы на основании комбинированного анализа клинических исследований.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

В исследованиях лечения и профилактики у взрослых/подростков нежелательные реакции, наиболее часто встречающиеся при приеме рекомендованных доз (75 мг два раза в день в течение 5 дней и 75 мг один раз в день до 6 недель при профилактике), представлены в Таблице 1.

Профиль безопасности у пациентов, получавших рекомендованную дозу препарата осельтамивира для профилактики (75 мг один раз в день до 6 недель) был количественно схожим с таковым в исследованиях лечения, несмотря на большую продолжительность дозирования в исследованиях профилактики.

Таблица 1. Нежелательные реакции в исследованиях препарата осельтамивира для лечения и профилактики гриппа у взрослых и подростков или во время постмаркетингового наблюдения

| Класс системы органов | Нежелательные реакции в соответствии с частотой | | | |
|--|---|--|-------------------------------|---|
| | Очень частые | Частые | Нечастые | Редкие |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | | Бронхит, простой герпес, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит | | |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | | | | Тромбоцитопения |
| Нарушения со стороны иммунной системы | | | Реакции гиперчувствительности | Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции |
| Нарушения | | | | Возбуждение, необычное |

| | | | | |
|--|---------------|---|--|--|
| ПСИХИКИ | | | | поведение, тревожность, спутанность сознания, мания, бред, галлюцинации, кошмары, членовреди- тельство |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль | Бессонница | Помутнение сознания, судороги | |
| Нарушения со стороны органа зрения | | | | Зрительное расстройство |
| Нарушения со стороны сердца | | | Нарушения сердечного ритма | |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | | Кашель, боль в горле, ринорея | | |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Тошнота | Рвота, боль в животе (включая боль в верхнем отделе брюшной полости), диспепсия | | Желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | | | Увеличение активности ферментов печени | Фульминантный гепатит, печеночная недостаточность, гепатит |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | | | Экзема, дерматит, сыпь, крапивница | Ангионевротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивенса- |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| | | | | токсический эпидермальный некролиз |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | | Боль, головокружение (включая вестибулярное), усталость, гипертермия, боль в конечностях | | |

Лечение и профилактика гриппа у детей

1473 ребенка (включая в остальном здоровых детей в возрасте 1-12 лет и больных астмой детей в возрасте 6-12 лет) приняли участие в клинических исследованиях осельтамивира для лечения гриппа. Из них 851 ребенок получал терапию суспензией осельтамивира. 158 детей получали рекомендованные дозы препарата осельтамивир один раз в день в исследованиях профилактики после контакта с больными домочадцами (n=99), в 6-недельном исследовании сезонной профилактики у детей (n=49) и в 12-недельном педиатрическом исследовании сезонной профилактики у детей с иммунодефицитом (n=10).

Таблица 2 отражает нежелательные реакции, наиболее часто сообщавшиеся в педиатрических клинических исследованиях.

Таблица 2 Нежелательные реакции в исследованиях препарата осельтамивира для лечения и профилактики гриппа у детей (дозировка на основе возраста/веса [30 мг – 75 мг раз в день]).

| Класс систем органов | Нежелательные реакции в соответствии с частотой | | | |
|---|---|---|----------|--------|
| | Очень частые | Частые | Нечастые | Редкие |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | | Средний отит | | |
| Нарушения со стороны нервной системы | | Головная боль | | |
| Нарушения со стороны органов зрения | | Конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения из глаз и глазную боль) | | |

2883Б-2020

| | | | | |
|--|---------------------------|---|--|--|
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | | Боль в ухе | Повреждение барабанной перепонки | |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель, заложенность носа | Ринорея | | |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Рвота | Боль в животе (включая боль в верхнем отделе брюшной полости), диспепсия, тошнота | | |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | | | Дерматит (включая аллергический и атопический) | |

Дополнительная информация об отдельных нежелательных реакциях

Психиатрические нарушения и расстройства нервной системы

Грипп может быть ассоциирован с различными неврологическими и поведенческими симптомами, такими как галлюцинации, делирий и необычное поведение, которые в некоторых случаях заканчивались фатальным исходом. Эти расстройства могут проявляться на фоне энцефалита или энцефалопатии, а также в отсутствие выраженного тяжелого заболевания.

У пациентов с гриппом, получавших препарат осельтамивир, в постмаркетинговом периоде сообщалось о судорогах и делирии (включая такие симптомы как помутнение сознания, спутанность сознания, необычное поведение, мания, галлюцинации, возбуждение, тревога, кошмарные сновидения), которые в очень редких случаях приводили к членовредительству или фатальному исходу. Об этих событиях сообщалось, главным образом, у детей и подростков; часто они начинались внезапно и быстро проходили. Роль препарата осельтамивир в возникновении этих нарушений неизвестна. О таких нейропсихиатрических проявлениях сообщалось и у больных гриппом, которые не получали препарат осельтамивир.

Гепато-билиарные расстройства

Гепато-билиарные расстройства, в том числе гепатит и увеличение активности печеночных ферментов, у пациентов с гриппоподобным заболеванием. Включают случаи фульминантного гепатита/печеночной недостаточности с летальным исходом.

Особые группы пациентов

Детская популяция (младенцы в возрасте до 1 года)

В двух исследованиях фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности осельтамивира у 135 детей возрастом менее 1 года, инфицированных вирусом гриппа, профиль безопасности был сопоставим в различных возрастных когортах; тошнота, диарея, развитие опрелостей были наиболее часто репортируемыми нежелательными реакциями (см. раздел 5.2). Данных по детям постконцептуального возраста менее 36 недель недостаточно.

Имеющиеся данные о безопасности применения осельтамивира для лечения гриппа у детей в возрасте до 1 года из проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований (которые охватывают в целом более 2400 детей этой возрастной группы), исследования эпидемиологических баз данных и информация, полученная в постмаркетинговом периоде, указывают на то, что профиль безопасности лекарственного средства у детей младше одного года подобен профилю безопасности, который был определен для детей в возрасте от 1 года и старше.

Пожилые пациенты и пациенты с хроническими заболеваниями сердца или дыхательных путей

Популяция, включенная в исследования лечения гриппа, состоит из в остальном здоровых взрослых/подростков и пациентов «группы риска» (пациенты с высоким риском развития осложнений, связанных с гриппом, например, пожилых пациентов и пациентов с хроническими заболеваниями сердца или дыхательных путей). В целом профиль безопасности у пациентов «группы риска» по своей сути был схож с отмеченным у в остальном здоровых взрослых/подростков.

Пациенты с иммунодефицитом

В двойном слепом исследовании лечения гриппа 199 взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом (подходящих для оценки безопасности) были рандомизированы для приема лекарственного средства осельтамивир в течение 10 дней: 98 пациентов получали стандартную дозу (75 мг два раза в сутки), и 101 пациент получал двойную дозу (150 мг два раза в сутки). Профиль безопасности лекарственного средства осельтамивир, наблюдавшийся в данном исследовании, согласовывался с наблюдавшимся в предыдущих клинических испытаниях, в которых осельтамивир использовали для лечения гриппа у пациентов с нормальным иммунитетом (в остальном здоровых пациентов или пациентов «в группе риска» [т.е. имеющих сопутствующие заболевания органов дыхания и/или сердца]). Процентное количество пациентов, сообщающих о нежелательных явлениях, было меньше в группе приема стандартной дозы по сравнению с группой приема двойной дозы (49.0 % против 59.4 % соответственно) (см. раздел 5.1).

В 12-недельном исследовании профилактики у 475 пациентов с иммунодефицитом, включая 18 детей с 1 года до 12 лет и старше, профиль безопасности у 238 пациентов, получавших осельтамивир, был схожим с таковым, наблюдавшимся в клинических исследованиях профилактики препаратом осельтамивир.

Дети с бронхиальной астмой в анамнезе

В целом, профиль нежелательных реакций у детей с бронхиальной астмой в анамнезе был качественно схожим с таковым в остальном у здоровых детей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Сообщения о передозировке препарата осельтамивир были получены из клинических исследований и в ходе постмаркетингового мониторинга. В большинстве случаев сообщений о передозировке о нежелательных явлениях не сообщалось.

Нежелательные реакции, о которых сообщалось в связи с передозировкой, были аналогичными по их природе и частоте с теми, которые наблюдались при применении препарата осельтамивир в терапевтических дозировках, и описаны в разделе 4.8.

Специфического антидота не известно.

Педиатрическая популяция

О случаях передозировки у детей сообщалось чаще, чем у подростков и взрослых. Следует соблюдать осторожность во время приготовления суспензии препарата осельтамивир для приема внутрь и при назначении детям лекарственных форм препарата осельтамивир.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Противовирусное средство для системного применения, ингибиторы нейраминидазы.

Код АТС: J05AH02

Осельтамивира фосфат является про-лекарством активного метаболита (осельтамивира карбоксилата). Активный метаболит является селективным ингибитором ферментов нейраминидазы вируса, гликопротеиновых ферментов, находящихся на поверхности вириона. Активность вирусного фермента нейраминидазы важна для освобождения образованных вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшего распространения вируса в организме.

Осельтамивира карбоксилат *in vitro* ингибирует нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Осельтамивира фосфат ингибирует рост вируса гриппа и подавляет его репликацию *in vitro*. Пероральный прием осельтамивира ингибирует репликацию и патогенность *in vivo* вирусов гриппа А и В в испытаниях моделей гриппа на животных, при дозах, аналогичных приему человеком 75 мг два раза в день.

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

Значение медианы ингибирующей концентрации (IC₅₀) осельтамивира в отношении фермента нейраминидазы для клинически изолированного гриппа А колебалось от 0,1 нМ до 1,3 нМ, для гриппа В было 2,6 нМ. В опубликованных результатах исследований сообщалось о более высоких значениях IC₅₀ для гриппа В – вплоть до 8,5 нМ.

Клинические исследования

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 (ITT), первичная эффективность снижалась пропорционально количеству отрицательных в отношении вируса гриппа пациентов.

Во всей популяции, получающей лечение, инфекция гриппа подтверждена у 67 % (диапазон от 46 % до 74 %) рекрутированных пациентов. Из всех пожилых пациентов 64 % были положительными в отношении вируса гриппа, и из всех пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и/или респираторными заболеваниями 62 % являлись положительными в отношении вируса гриппа. Во всех клинических исследованиях фазы III пациенты рекрутировались только в период эпидемии гриппа в данной местности.

Взрослые и подростки в возрасте 13 лет и старше

Отбирались пациенты которые сообщали о проявившихся симптомах заболевания в пределах 36 часов, у которых была лихорадка $>37,8^{\circ}$, сопровождающаяся хотя бы одним респираторным симптомом (кашель, назальные симптомы, боль в горле) и хотя бы одним системным симптомом (боль в мышцах, озноб/потливость, недомогание, слабость 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 день в течение 5 дней снизило среднюю продолжительность гриппа на один день по сравнению с группой плацебо, с 5.2 дня (95 % доверительный интервал 4.9,-5.5дня) до 4.2.дня (95 % доверительный интервал 4.0-4.4 дня; $p<0.0001$).

Доля пациентов, у которых возникли осложнения со стороны нижних дыхательных путей, требующие лечения антибиотиками (в основном бронхит), 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 хроническим заболеванием сердца и/или дыхательных путей, получавших осельтамивир 75 мг два раза в день в течение 5 дней. В группе лечения осельтамивиром уменьшилась продолжительность периода температуры на один день. У пожилых пациентов, положительных в отношении вируса гриппа, под действием осельтамивира существенно уменьшилась частота возникновения осложнений со стороны нижних дыхательных путей, требующих лечения антибиотиками (в основном бронхита), с 19 % (52/268) в группе плацебо до 12 % (29/250) у пациентов, получавших лечение осельтамивиром ($p=0.0156$).

У положительных в отношении вируса гриппа пациентов, страдающих хроническими заболеваниями сердца и/или дыхательных путей, комбинированная частота возникновения инфекций нижних дыхательных путей, требующих лечения антибиотиками (главным образом бронхит), в группе плацебо составляла 17 % (22/133) и в группе, получавшей осельтамивир – 14 % (16/118) ($p=0.5976$).

Лечение гриппа при беременности

Контролируемые клинические исследования по использованию осельтамивира в период беременности не проводились, однако, имеется доказательство пользы данного режима дозирования у данной популяции пациентов, основанное на данных постмаркетинговых и ретроспективных наблюдательных исследований, в виде более низкой заболеваемости/смертности. Результаты фармакокинетического анализа указывают на более низкую концентрацию активного метаболита, однако регулирование дозы при беременности с целью лечения или профилактики гриппа не рекомендуется.

Лечение гриппа у детей

В исследовании здоровых в других отношениях детей (65 % положительных в отношении гриппозной инфекции) в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5.3 года), у которых была лихорадка ($>37.8^{\circ}\text{C}$) вместе с кашлем или насморком, 67 % инфицированных гриппом пациентов были заражены гриппом А и 33 % - гриппом В. Лечение осельтамивиром, начатое в течение 48 часов после возникновения 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 % доверительный интервал 0.6-2.2 дня; $p < 0.0001$) по сравнению с плацебо. Прием осельтамивира уменьшал частоту возникновения острого воспаления среднего уха с 26.5 % (53/200) в группе плацебо до 16 % (29/183) в группе принимавших осельтамивир ($p = 0.013$).

В другое исследование были включены 334 больных астмой ребенка в возрасте 6-12 лет, из которых 53.6% были позитивны в отношении вируса гриппа. В группе получавших лечение осельтамивиром, средняя продолжительность заболевания существенно не уменьшилось. На 6 день (последний день лечения) в данной популяции объем форсированного выдоха за 1 секунду увеличивался на 10.8 % в группе принимавших осельтамивир, в сравнении с 4.7 % в группе плацебо ($p = 0.0148$).

Европейское агентство лекарственных средств (EMA) отсрочило необходимость подавать результаты исследований препарата осельтамивир в одной или более подгруппах педиатрической популяции больных гриппом. См. раздел 4.2 для получения информации по использованию в педиатрической популяции.

Показание к применению у детей до 1 года основано на экстраполяции данных по эффективности у детей старшего возраста; рекомендованный режим дозирования базируется на данных фармакокинетического моделирования.

Лечение инфекции 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 % доверительный интервал 0.1-1.6 дня; $p = 0.022$) и продолжительность лихорадки ($>37.8^{\circ}\text{C}$), кашля и насморка на один день (95 % доверительный интервал 0.4-1.7 дня; $p < 0.001$), по сравнению с плацебо.

Лечение гриппа у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом

2883Б-2020

Рандомизированное двойное слепое исследование по оценке безопасности и характеристике эффектов осельтамивира на развитие резистентного вируса гриппа (первичный анализ) у инфицированных гриппом взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом включало в себя 151 пациента, подходящего для оценки эффективности осельтамивира (вторичный анализ, не усилен). Исследование включало пациентов с трансплантированным солидным органом [SOT], пациентов с пересаженными гемопоэтическими стволовыми клетками [HSCT], ВИЧ-положительных пациентов с числом клеток CD4+ <500 клеток/мм³, пациентов, получающих системную иммуносупрессивную терапию, а также пациентов с гематологической злокачественной опухолью. Эти пациенты были рандомизированы для лечения в течение 96 часов с момента появления симптомов с использованием стандартной дозы (73 пациента) или двойной дозы (78 пациентов) осельтамивира на протяжении 10 дней. Медиана времени до разрешения симптомов (TTRS) была схожа между группой приема стандартной дозы (103 часа [90 % CI 75.4-110.0]) и группой приема двойной дозы (104 часа [90 % CI 65.8-131.0]). Количество пациентов с вторичными инфекциями из группы приема стандартной дозы и двойной дозы было сопоставимо (8.2 % против 5.1 %).

Профилактика гриппа

Эффективность осельтамивира для профилактики гриппа в естественных условиях была продемонстрирована в исследовании профилактики после контакта в семьях и двух сезонных исследованиях профилактики. Во всех этих исследованиях первым 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, требующих лечения для предупреждения гриппа (number needed to treat - NNT).

Профилактика после контакта

В одном исследовании у лиц, находившихся в контакте с больными гриппом (12.6 % были вакцинированы против гриппа), начинали применение осельтамивира 75 мг один раз в день, в пределах двух суток после развития симптомов у больного и продолжали в течение 7 дней. Диагноз гриппа у больных был подтвержден в 163 случаях из 377. Осельтамивир существенно уменьшал частоту возникновения клинически выраженного гриппа у лиц, контактировавших со случаями подтвержденного гриппа, с 24/200 (12 %) в группе плацебо до 2/205 (1 %) в группе осельтамивира (92 % уменьшение [95 % доверительный интервал (ДИ) 6-16, p<0.0001]). У лиц, контактировавших со случаями подтвержденного гриппа, количество случаев, требующих лечения (NNT - number needed to treat) составляло 10 (95 % CI 9-12); и 16 у всех участников исследования (ITT) (95 % CI 15-19) вне зависимости от статуса инфицированности вирусом гриппа источника инфекции. Эффективность осельтамивира для предупреждения гриппа в естественных условиях продемонстрирована в исследовании профилактики после контакта в семьях, где были взрослые, подростки и дети в возрасте от 1 до 12 лет, как в качестве источников заражения, 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 не получавших профилактики,

до 7 % (10/135) в группе, получивших профилактику (62.7 % уменьшение [95 % ДИ 26.0-81.2; $p=0.0042$]). В семьях с источниками заражения гриппом частота возникновения гриппа уменьшилась с 26 % (23/89) в группе не получавших профилактики до 11 % (9/84) в группе, получавших профилактику (58.5 % уменьшение [95 % ДИ 15.6-79.6; $p=0.0114$]).

В соответствии с анализом подгруппы 1-12-летних детей, у которых заметно уменьшалась частота возникновения лабораторно и клинически диагностированных случаев гриппа с 19 % (21/111) в группе не получавших профилактику до 7 % (7/104) в группе, 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, не получавших профилактику, до 4 % (2/47) в группе, получавших профилактику (80.1 % уменьшение (95 % ДИ 22.0-94.9; $p=0.0206$)). В популяции детей NNT составляло 9 (95 % CI 7-24) для всей популяции исследования в целом (ITT) и 8 (95 % ДИ 6, верхняя граница не определяема) в популяции детей - контактов подтвержденных источников заражения вирусом гриппа.

Профилактика во время эпидемии гриппа среди населения

В объединенном анализе двух исследований, в которых принимали участие невакцинированные и здоровые в других отношениях взрослые, было показано, что прием осельтамивира 75 мг один раз в день в течение шести недель значительно уменьшал частоту возникновения клинически выраженного гриппа с 25/519 (4.8 %) в плацебо группе 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, применение 75 мг осельтамивира один раз в день в течение шести недель существенно уменьшало 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% CI 23-62).

Профилактика гриппа у пациентов с иммунодефицитом

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. Основным критерием оценки в данном исследовании была частота возникновения лабораторно и клинически диагностированного гриппа, определяющаяся вирусной культурой, и/или 4-кратное увеличение титра НАI антител. Частота возникновения лабораторно и клинически диагностированного гриппа составила 2.9 % (7/238) в группе плацебо и 2.1 % (5/237) в группе осельтамивира (95 % ДИ 2.3 %-4.1 %; $p=0.772$).

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

Резистентность к осельтамивиру

Клинические исследования

Риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или выраженной устойчивостью к осельтамивиру был рассмотрен в ходе клинических исследований, спонсированных компанией Рош. У всех пациентов - носителей вируса, устойчивого осельтамивиру, носительство имело временный характер, не влияло на элиминацию вируса и не вызывало ухудшения клинического состояния.

Таблица 4. Частота развития резистентности к осельтамивиру в клинических исследованиях

| Популяция пациентов | Пациенты с мутациями чувствительности (%) | |
|----------------------|---|-------------------------------|
| | Определение фенотипа* | Определение гено- и фенотипа* |
| Взрослые и подростки | 0.88 % (21/2377) | 1.12 % (27/2391) |
| Дети (1-12 лет) | 3.89 % (66/1698) | 4.24 % (72/1698) |
| Младенцы (<1 года) | 18.31 % (13/71) | 18.31 % (13/71) |

* - Полное определение генотипа не проводилось во всех исследованиях.

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.

Клинические данные и данные наблюдений

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

Устойчивые к осельтамивиру вирусы, выделенные у пациентов, получавших осельтамивир, и устойчивые к осельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа имели мутации нейраминидазы N1 и N2. Мутации устойчивости имели тенденцию быть специфичными к подтипам вируса. С 2007 года встречающаяся в природе устойчивость, связанная с мутацией H275Y сезонных штаммов H1N1 стала спорадически выявляться. Восприимчивость 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 лечебном, так и при профилактическом режиме.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Осельтамивир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте после перорального приема осельтамивира фосфата (про-лекарства) и в высокой степени превращается в активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) под действием эстераз печени. Не менее 75 % принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита. Концентрации про-лекарства составляют менее 5 % от активного метаболита. Концентрации про-лекарства и активного метаболита в плазме пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Распределение

Объем распределения активного метаболита (осельтамивира карбоксилата) у человека приблизительно 23 л - объем, эквивалентный объему внеклеточной жидкости организма.

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

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

Биотрансформация

Осельтамивир почти полностью трансформируется в осельтамивира карбоксилат эстеразами печени. Исследования *in vitro* демонстрируют, что осельтамивир и активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изоэнзимов цитохрома P450. Исследования *in vivo* не выявили второй фазы конъюгирования каких-либо компонентов.

Элиминация

После всасывания осельтамивир элиминируется главным образом (>90 %) путем конверсии в осельтамивира карбоксилат. После достижения пиковой концентрации активный метаболит имеет время полувыведения от 6 до 10 часов. Активный метаболит полностью выделяется через почки. Почечный клиренс (18.8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7.5 л/ч), что показывает, что кроме гломерулярной фильтрации происходит и тубулярная секреция. Менее 20 % от принятой внутрь дозы, помеченной радиологически, выделяется с калом.

Особые группы пациентов

Детская популяция

Младенцы до 1 года

Фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность препарата осельтамивира оценивались в двух неконтролируемых открытых исследованиях, включавших инфицированных гриппом детей младше 1 года (n=12435). Уровень клиренса активного метаболита, скорректированный по массе тела, снижался у пациентов младше 1 года. Концентрации метаболита также более вариабельны у детей данной возрастной группы. Имеющиеся данные показывают, что дозировка 3 мг/кг у детей 0-12 месяцев позволяет достичь концентрации пролекарства и активного метаболита, которые предполагают обеспечение эффективности и профиля безопасности, сопоставимых с таковыми у детей более старшего возраста и у взрослых при приеме препарата осельтамивира в рекомендованной дозе.

Репортированные нежелательные реакции были сопоставимы с профилем безопасности у более старших детей. Нет данных о постконтактной профилактике гриппа у детей

младше 1 года. Профилактика во время эпидемии гриппа не изучалась у детей младше 12 лет.

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

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

Младенцы и дети в возрасте от 1 года и старше

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

Пожилые пациенты

Концентрация активного метаболита у пожилых пациентов (в возрасте 65-78 лет) в фазе постоянной концентрации была на 25-35% выше, чем у взрослых в возрастной группе младше 65 лет, которые получали осельтамивир в сравнимых дозах. Периоды полувыведения у пожилых были схожи с таковыми у молодых взрослых. На основании концентрации лекарственного средства и переносимости показано, что пожилым пациентам не требуется коррекции дозы, если нет сопутствующего тяжелого нарушения почечной функции (клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

Почечная недостаточность

Применение 100 мг осельтамивира два раза в день в течение 5 дней у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести продемонстрировало, что концентрация осельтамивира карбоксилата является обратно пропорциональной уменьшению почечной функции.

Печеночная недостаточность

На основании исследования *in vitro* не ожидается существенного повышения концентрации осельтамивира или его активных метаболитов, и это подтверждено в клинических исследованиях у пациентов с печеночной недостаточностью.

Беременные

Обобщенный популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что режим дозирования препарата осельтамивира, описанный в разделе 4.2, приводит к более низкой концентрации (в среднем на 30 % на протяжении всех триместров) активного метаболита при беременности в сравнении с таковой у небеременных женщин. Однако предсказуемая более низкая концентрация превышает ингибирующую концентрацию

(значения ДИ 95) и находится на терапевтическом уровне для диапазона штаммов вируса гриппа. Кроме того, имеется доказательство пользы данного режима дозирования в данной популяции пациентов, основанное на данных наблюдательных исследований. Таким образом, регулирование дозы при беременности с целью лечения или профилактики гриппа не рекомендуется.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что лечение осельтамивиром у пациентов с ослабленным иммунитетом (см. раздел 4.2) приводит к увеличению подверженности воздействию (от 5 % до 50 %) активного метаболита при сравнении с взрослыми пациентами с нормальным иммунитетом, имеющими сопоставимые показатели клиренса креатинина. Вследствие широких пределов безопасности активного метаболита коррекция дозы не требуется для взрослых пациентов на основании их статуса как субъектов с ослабленным иммунитетом. Однако для взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом и нарушением функции почек дозы должны быть скорректированы согласно разделу 4.2.

5.3. Данные доклинической безопасности

Обычные доклинические исследования фармакологической безопасности, хронической токсичности и генотоксичности не продемонстрировали вредного воздействия на человека. Стандартные исследования канцерогенности на крысах продемонстрировали зависимость от дозы тенденцию учащения возникновения некоторых опухолей, которые являются типичными для видов грызунов, вовлеченных в исследование. Сопоставляя предельные концентрации в исследованиях на крысах с концентрациями, которые ожидаются при приеме доз, предполагаемых для людей, эти находки не изменяют соотношение риска и пользы при применении препарата осельтамивира по зарегистрированным показаниям.

Исследования тератогенности были проведены на крысах и кроликах с дозами до 1500 мг/кг/сутки и 500 мг/кг/сутки, соответственно. Воздействия на развитие плода не отмечалось. У самок и самцов крыс было проведено исследование по влиянию на фертильность с использованием доз до 1500 мг/кг в сутки; неблагоприятного влияния выявлено не было.

В пре- и постнатальном исследовании, проведенном на крысах, при использовании дозы 1500 мг/кг в сутки отмечалось удлинение родов: разность в границах безопасности между концентрацией, достигаемой у человека и максимальной переносимой дозой (500 мг/кг в сутки) у крыс оказалась для осельтамивира 480-кратной и в случае активного метаболита 44-кратной. Концентрация лекарства в крови у плода крыс и кроликов была примерно 15-20 % от материнской.

У лактирующих крыс осельтамивир и активный метаболит выделяются с грудным молоком. Ограниченные данные показывают, что осельтамивир и его активный метаболит выделяются с грудным молоком у человека. Экстраполируя данные, полученные в опытах на животных, производные значения для человека составляют 0.01 мг в сутки и 0.3 мг в сутки осельтамивира и активного метаболита, соответственно.

Возможность развития кожных аллергических реакций при приеме осельтамивира исследовалась на морских свинках с помощью теста «максимизации». Приблизительно у 50 % животных, получавших лечение чистым действующим веществом, возникла эритема. У кроликов отмечалось преходящее раздражение глаз.

В исследовании токсичности однократных высоких доз осельтамивира (до 1340 мг/кг), принимаемых внутрь, не было выявлено отрицательного воздействия на взрослых крыс, но эти дозы оказывали токсичное воздействие на молодых 7-дневных крысят, вызывая в числе прочего и смертельные случаи. Эти действия отмечали при дозах 657 мг/кг и выше. При применении дозы 500 мг/кг неблагоприятных воздействий отмечено не было, в том числе и при длительном лечении (при применении 500 мг/кг/сутки до 7-21 дня после родов).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сельмивир, 30 мг капсулы

Содержимое капсулы:

крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, повидон (К-30), тальк, натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки капсулы:

железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), вода очищенная, желатин.

Состав чернил синего цвета SB-6018 TekPrint™:

шеллак (E904), этанол безводный (E1510), изопропанол, бутанол, пропиленгликоль (E1520), аммиака раствор концентрированный (E572), индигокармин (E132) (синий алюминиевый лак #2 FD&C).

Сельмивир, 45 мг капсул

Содержимое капсулы:

крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, повидон (К-30), тальк, натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки капсулы:

железа оксид черный (E172), титана диоксид (E171), вода очищенная, желатин.

Состав чернил синего цвета SB-6018 TekPrint™:

шеллак (E904), этанол безводный (E1510), изопропанол, бутанол, пропиленгликоль (E1520), аммиака раствор концентрированный (E572), индигокармин (E132) (синий алюминиевый лак #2 FD&C).

Сельмивир, 75 мг капсулы

Содержимое капсулы:

крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, повидон (К-30), тальк, натрия стеарилфумарат.

Состав оболочки капсулы:

железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), железа оксид черный (E172), титана диоксид (E171), вода очищенная, желатин.

Состав чернил синего цвета SB-6018 TekPrint™:

шеллак (E904), этанол безводный (E1510), изопропанол, бутанол, пропиленгликоль (E1520), аммиака раствор концентрированный (E572), индигокармин (E132) (синий алюминиевый лак #2 FD&C).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из прозрачной трехслойной пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и комбинированного материала (бумага/ПЭТ/фольга алюминиевая). По одной контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Hetero Labs Limited», Индия

Hetero Corporate, 7-2-A2, Industrial Estates, Sanath Nagar, Hyderabad - 500018, Telangana, India.