

## **Состав**

действующее вещество: озельтамивир;

1 капсула содержит озельтамивира фосфат эквивалентно озельтамивиру 30 мг или 45 мг, или 75 мг;

другие составляющие: крахмал прежелатинизированный, натрия кроскармеллоза, повидон, тальк, натрия стеарилфумарат, твердые капсулы желатиновые;

оболочка капсулы:

капсулы по 30 мг: железа оксид красный, железа оксид желтый, титана диоксид, желатин, чернила синие;

капсулы по 45 мг: железа оксид черный, титана диоксид, желатин, чернила синие;

капсулы по 75 мг: железа оксид красный, железа оксид желтый, железа оксид черный, титана диоксид, желатин, чернила синие.

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

Основные физико-химические свойства:

капсулы по 30 мг: твердые желатиновые капсулы размера «4» с непрозрачной крышечкой светло-желтого цвета и непрозрачным корпусом светло-желтого цвета, с надписью синими чернилами «Н» на крышечке и «33» на корпусе, заполненные гранулированным порошком белого или почти белого цвета;

капсулы по 45 мг: твердые желатиновые капсулы размера «4» с непрозрачной крышечкой серого цвета и непрозрачным корпусом серого цвета с надписью синими чернилами «Н» на крышечке и «32» на корпусе, заполненные гранулированным порошком белого или почти белого цвета;

капсулы по 75 мг: желатиновые твердые капсулы размера «2» с непрозрачной крышечкой светло-желтого цвета и непрозрачным корпусом серого цвета с надписью синими чернилами «Н» на крышечке и «5» на корпусе, заполненные гранулированным порошком белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные средства прямого действия. Ингибиторы нейраминидазы. Озельтамивир. Код АТХ J05A H02.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Озельтамивир фосфат является пропрепаратом активного метаболита (озельтамивира карбоксилат), который является селективным ингибитором фермента нейраминидазы вирусов гриппа, представляющего собой гликопротеин, найденный на поверхности вириона. Активность фермента нейраминидазы вируса гриппа важна для проникновения вируса в неинфицированные клетки эпителия дыхательных путей и высвобождения новообразованных вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшего распространения вируса в организме.

Озельтамивир карбоксилат ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа типов А и В *in vitro*. Озельтамивир фосфат ингибирует вирус гриппа и репликацию вируса гриппа *in vitro*. При пероральном применении озельтамивир ингибирует репликацию вируса гриппа типов А и В и его патогенность *in vivo* на моделях гриппозной инфекции у животных при противовирусных концентрациях, подобных тем, которые достигаются у человека при дозе 75 мг дважды в сутки.

Антивирусная активность озельтамивира была подтверждена вирусами гриппа типов А и В в ходе экспериментальных исследований с участием здоровых добровольцев.

Значение ИС50 озельтамивира для фермента нейраминидазы клинических изолятов вирусов гриппа А колебались от 0,1 до 1,3 нмоль, а для вирусов гриппа В составляли 2,6 нмоль. В данных опубликованных исследованиях отмечались более высокие значения ИС50 для вирусов гриппа В с медианой 8,5 нмоль.

Резистентность к озельтамивир

Клинические исследования. Риск появления вирусов гриппа с пониженной чувствительностью или выраженной резистентностью к озельтамивиру изучался во время клинических исследований. Развитие резистентности к озельтамивиру у вируса во время лечения наблюдалось чаще у детей, чем у взрослых, варьируя от менее 1% у взрослых до 18% у младенцев до 1 года. Дети — носители вируса, резистентного к озельтамивиру, в целом выделяли вирус в течение более длительного периода по сравнению с нерезистентным вирусом. Однако вызванная лечением резистентность к озельтамивиру не влияла на ответ на

лечение и не удлиняла проявление симптомов гриппа.

В общем, более высокая частота резистентности к озельтамивиру наблюдалась у взрослых и подростков с ослабленным иммунитетом, получавших стандартную или двойную дозу озельтамивира в течение 10 дней [14,5% (10/69) в группе стандартной дозы и 2,7% (2/74) в группе двойной дозы], по сравнению с данными исследований с участием взрослых и подростков без других заболеваний, получавших лечение озельтамивиром. Большинство взрослых пациентов, у которых развилась резистентность, были пациентами после трансплантации (8/10 пациентов в группе стандартной дозы и 2/2 пациентов в группе двойной дозы). Большинство пациентов с вирусом, резистентным к озельтамивиру, были инфицированы вирусом гриппа типа А и выделяли вирус в течение более продолжительного срока.

Частота резистентности к озельтамивир у детей с ослабленным иммунитетом ( $\leq 12$  лет) в двух исследованиях равнялась 20,7% (6/29). Из шести детей с ослабленным иммунитетом, у которых наблюдалось развитие резистентности к озельтамивир в течение лечения, 3 пациента получали стандартную дозу и 3 пациента — высокую (двойную или тройную) дозу. Большинство из них имели острый лимфоидный лейкоз и возраст  $\leq 5$  лет.

Частота развития резистентности к озельтамивиру в клинических исследованиях

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

\*Полное генотипирование во всех исследованиях не проводилось.

### Профилактика гриппа

Нет подтверждения возникновения резистентности к лекарственному средству, ассоциированному с применением препарата озельтамивира, в проведенных на сегодня клинических исследованиях профилактики гриппа после контакта (7

дней), у членов семьи после контакта (10 дней) и сезонной профилактики гриппа (42 дня) у пациентов с ослабленным иммунитетом. Во время 12-недельного исследования профилактики у пациентов с ослабленным иммунитетом возникновения резистентности не наблюдалось.

Клинические данные и данные наблюдений. В вирусах гриппа типа А и В, выделенных у пациентов, не применявших озельтамивир, *in vitro* были обнаружены естественные мутации, ассоциированные с пониженной чувствительностью к озельтамивиру. Резистентные штаммы, отобранные при лечении озельтамивиром, были выделены у пациентов с нормальным и ослабленным иммунитетом. У пациентов с ослабленным иммунитетом и детей младшего возраста риск развития резистентности к озельтамивиру при лечении вирусной инфекции более высок.

Было обнаружено, что резистентные к озельтамивиру вирусы, выделенные у пациентов, получавших лечение озельтамивиром, и резистентные к озельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа содержат мутации в нейраминидазах N1 и N2. Мутации резистентности имели тенденцию быть специфичными к вирусному подтипу. С 2007 года спорадически проявлялась резистентность, возникающая естественным путем и ассоциированная с мутацией H275Y, в сезонных штаммах H1N1. Как оказалось, чувствительность к озельтамивиру и распространенность таких вирусов изменяется сезонно и географически. В 2008 году H275Y была обнаружена у >99% циркулирующих изолятов гриппа H1N1 в Европе. В 2009 году вирус гриппа H1N1 («свиной грипп») был почти однородно чувствительным к озельтамивиру, при этом поступали спорадические сообщения о резистентности во время применения препарата с целью лечения и профилактики.

Фармакокинетика.

Всасывание

После перорального приема озельтамивир фосфат (пропрепарат) легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и в значительной степени превращается в активный метаболит (озельтамивира карбоксилат) преимущественно под действием печеночных эстераз. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системное кровообращение в виде активного метаболита, менее 5% в виде пропрепарата. Плазменные концентрации как пропрепарата, так и активного метаболита пропорциональны дозе, поэтому не зависят от одновременного применения с пищей.

Распределение

У человека средний объем распределения озельтамивира карбоксилата в равновесном состоянии — около 23 л, что эквивалентно объему внеклеточной жидкости организма. Поскольку активность нейраминидазы внеклеточная, озельтамивира карбоксилат достигает всех основных мест локализации гриппозной инфекции.

Связывание озельтамивира карбоксилата с белками плазмы человека низкое (примерно 3%).

### Метаболизм

Озельтамивир в значительной степени превращается в озельтамивир карбоксилат под действием эстераз, находящихся преимущественно в печени. Ни озельтамивир, ни активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 в исследованиях *in vitro*. Никаких конъюгатов фазы 2 для обоих соединений не было обнаружено *in vivo*.

### Вывод

Всосавшийся озельтамивир выводится главным образом (> 90%) путем превращения в озельтамивир карбоксилат, который не подвергается дальнейшей трансформации и выводится с мочой. У большинства пациентов максимальная концентрация карбоксилата в плазме крови снижается с периодом полувыведения 6–10 часов. Активный метаболит полностью (>99%) выводится почками. Почечный клиренс (18,8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7,5 л/ч), что указывает на то, что препарат выводится путем канальцевой секреции. С калом выводится менее 20% принятого внутрь радиоактивно обозначенного препарата.

### Фармакокинетика в специальных группах

Дети от 1 года. Фармакокинетику озельтамивира изучали у детей от 1 до 16 лет в ходе фармакокинетического исследования с однократным приемом препарата и клинического исследования эффективности у небольшого количества детей при многократном приеме. У детей младшего возраста выведение пропрепаратов и активного метаболита происходило быстрее, чем у взрослых, что приводило к более низкой экспозиции, выраженной в мг/кг дозы. Прием препарата в дозе 2 мг/кг дает ту же экспозицию озельтамивира карбоксилата, которая достигается у взрослых после однократного приема дозы 75 мг (эквивалентно примерно 1 мг/кг). Фармакокинетика озельтамивира у детей и подростков в возрасте от 12 лет такая же, как и у взрослых.

Пациенты пожилого возраста. Экспозиция активного метаболита в равновесном состоянии была на 25–35% выше у лиц пожилого возраста (возраст от 65 до 78

лет), чем у взрослых до 65 лет, получавших сравнительные дозы озельтамивира. Период полувыведения у лиц пожилого возраста был подобным у младших пациентов. Учитывая экспозицию препарата и переносимость, коррекция дозы не требуется для лиц пожилого возраста при отсутствии умеренной или тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина составляет менее 60 мл/мин) (см. Способ применения и дозы).

Пациенты с поражением почек. Прием 100 мг озельтамивира фосфата 2 раза в сутки в течение 5 дней пациентами с различной степенью почечной недостаточности продемонстрировал, что экспозиция озельтамивира карбоксилата обратно пропорциональна снижению функции почек. Относительно дозировки см. См. раздел «Способ применения и дозы».

Пациенты с поражением печени. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что не ожидается ни значительного увеличения экспозиции озельтамивира, ни значительного снижения экспозиции активного метаболита у пациентов с нарушением функции печени (см. способ применения и дозы).

Беременная женщина. Объединенный популяционный фармакокинетический анализ свидетельствует о том, что режим дозирования озельтамивира фосфата, описанный в разделе «Способ применения и дозы», приводит к меньшей экспозиции (в среднем 30% на протяжении всех триместров) активного метаболита у беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами. Меньшая прогнозируемая экспозиция, однако, остается выше ингибирующих концентраций (IC<sub>95</sub>) для диапазона штаммов вируса гриппа. Кроме того, существуют данные, полученные в исследованиях наблюдения, показывающие пользу такого режима дозирования в этой популяции пациентов. Поэтому беременным женщинам коррекция дозы для лечения или профилактики гриппа не требуется (см. раздел Применение в период беременности или кормления грудью).

Пациенты с ослабленным иммунитетом. Популяционные фармакокинетические анализы продемонстрировали, что применение озельтамивира у взрослых и детей (< 18 лет) с ослабленным иммунитетом приводит к увеличению прогнозируемой экспозиции (приблизительно на 5–50%) активного метаболита по сравнению с пациентами с нормальным иммунитетом со сравнимым клиренсом креатинина. В связи с широким диапазоном безопасности активного метаболита пациентам с ослабленным иммунитетом корректировка дозы не требуется. Однако для пациентов с ослабленным иммунитетом и нарушением функции почек дозу следует откорректировать в соответствии с рекомендациями в разделе «Способ применения и дозы».

Анализ фармакокинетических и фармакодинамических данных двух исследований с участием пациентов с ослабленным иммунитетом показал отсутствие значимой дополнительной пользы от применения доз, превышающих стандартную дозу.

## **Показания**

### Лечение гриппа

Флукап показан взрослым и детям от 1 года, у которых имеются симптомы, характерные для гриппа, во время циркуляции вируса гриппа. Эффективность была продемонстрирована, когда лечение началось в течение двух дней после появления симптомов.

### Профилактика гриппа

Профилактика гриппа у взрослых и детей от 1 года после контакта с лицом с клинически диагностированным гриппом во время циркуляции вируса гриппа. Соответствующее применение лекарственного средства Флукап с целью профилактики гриппа необходимо определять в каждом конкретном случае, учитывая обстоятельства и учитывая группу пациентов, нуждающихся в защите. В исключительных ситуациях (например, при разногласиях между циркулирующим вирусом гриппа и вирусом гриппа, против которого проводили вакцинацию, и во время пандемии) сезонную профилактику можно проводить детям в возрасте от 1 года.

Применение лекарственного средства Флукап не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение противовирусных средств для лечения и профилактики гриппа должно основываться на официальных рекомендациях. Решение о применении озельтамивира для лечения и профилактики следует принимать с учетом характеристик циркулирующих вирусов гриппа, доступной информации о чувствительности вирусов гриппа к лекарственным средствам в каждом сезоне, влиянии заболевания в разных географических регионах и группах пациентов.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к озельтамивир фосфата или к любому компоненту лекарственного средства.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Фармакокинетические свойства озельтамивира, такие как слабое связывание с белками и метаболизм, не зависящий от систем CYP450 и глюкуронидазы (см. раздел «Фармакокинетика»), свидетельствуют, что клинически значимое взаимодействие с другими лекарственными средствами маловероятно.

### Пробенецид

При одновременном приеме озельтамивира и пробенецида для пациентов с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется. Одновременное назначение пробенецида, являющегося мощным ингибитором анионного пути почечной канальцевой секреции, приводит к увеличению экспозиции активного метаболита озельтамивира примерно вдвое.

### Амоксициллин

Озельтамивир не проявляет кинетического взаимодействия с амоксициллином, элиминация которого происходит тем же путем, что и озельтамивира, что свидетельствует о слабом взаимодействии с озельтамивиром данным путем.

### Выведение почками

Клинически важное взаимодействие с другими лекарственными средствами, включающее конкуренцию за почечную канальцевую секрецию, маловероятно в связи с известными пределами безопасности большинства из этих средств, характеристиками элиминации активных метаболитов (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция) и объемом экскреции путей. Однако следует проявлять осторожность при назначении озельтамивира пациентам, принимающим лекарственные средства с аналогичным путем экскреции и узким терапевтическим диапазоном (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

### Дополнительная информация

Фармакокинетические взаимодействия между озельтамивиром и его активным метаболитом с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином и антацидными средствами (гидроксид магния и гидроксид алюминия, кальция карбонат), римантадином или варфарином (у пациентов, принимающих и стабильные).

В клинических исследованиях III фазы применения озельтамивира для лечения и профилактики гриппа озельтамивира фосфат назначали с общеупотребительными лекарственными средствами, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуиниды, мицин и доксициклин), блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов



(ранитидин, циметидин), бета-блокаторы (пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиоиды (кодеин), кортикостероиды, ингаляционные бронходилататоры, анальгетики. При применении озельтамивира вместе с перечисленными препаратами изменения профиля безопасности и частоты побочных реакций не зарегистрированы.

Механизм взаимодействия с пероральными контрацептивами отсутствует.

### **Особенности по применению**

Озельтамивир эффективен только против заболеваний, вызванных вирусами гриппа. Данных относительно эффективности озельтамивира при каких-либо заболеваниях, вызванных другими возбудителями, кроме вирусов гриппа, нет.

Применение лекарственного средства Флукап не заменяет вакцинацию против гриппа. Применение лекарственного средства Флукап не влияет на обследование лиц относительно ежегодной вакцинации против гриппа. Защита против гриппа продолжается только при приеме этого лекарственного средства. Флукап следует использовать для лечения и профилактики гриппа только при наличии надежных эпидемиологических данных, свидетельствующих о циркуляции вируса. Продемонстрировано, что чувствительность циркулирующих штаммов вируса гриппа к лекарственному средству Флукап имеет высокую вариабельность, поэтому врач должен учитывать самую свежую информацию относительно чувствительности к циркулирующим в настоящее время озельтамивиру вирусам перед принятием решения о применении лекарственного средства Флукап.

### **Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности**

Во время постмаркетингового применения озельтамивира сообщали о случаях анафилаксии и тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса Джонсона и мультиформную эритему. Следует отменить Флукап и назначить соответствующее лечение, если наблюдаются такие реакции или подозрение на их возникновение.

### **Тяжелые сопутствующие состояния**

Нет информации о безопасности и эффективности применения озельтамивира пациентам с тяжелыми или нестабильными заболеваниями с неизбежным риском госпитализации.

### **Пациенты с ослабленным иммунитетом**

Безопасность и эффективность озельтамивира для лечения и профилактики гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом не установлены.

#### Заболевание сердца/дыхательной системы

Эффективность озельтамивира для лечения лиц с хроническими заболеваниями сердца и/или заболеваниями дыхательной системы не установлена. У таких пациентов разница в частоте осложнений между группами лечения и плацебо не наблюдалась.

#### Тяжелая почечная недостаточность

Коррекция дозы лекарственного средства Флукап при применении для лечения и профилактики рекомендуется взрослым и подросткам ( $\geq 13$ –18 лет) с тяжелой почечной недостаточностью. Недостаточно клинических данных по применению детям от 1 года с почечной недостаточностью для рекомендаций по дозировке (см. раздел «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»).

#### Нейропсихические расстройства

У больных гриппом (преимущественно у детей и подростков) при применении озельтамивира были зафиксированы случаи нейропсихических расстройств. Такие расстройства также были зарегистрированы у больных гриппом, которые не применяли этот препарат. По состоянию пациентов следует тщательно наблюдать для выявления изменений в поведении, а польза и риск продолжения лечения следует оценивать с осторожностью для каждого пациента (см. «Побочные реакции»).

Утилизация неиспользованного и с просроченным сроком годности. Поступление лекарственного средства во внешнюю среду необходимо свести к минимуму. Лекарственное средство не следует выбрасывать в сточные воды и бытовые отходы. Для утилизации необходимо использовать так называемую систему сбора отходов при наличии таковой.

#### Применение в период беременности или кормления грудью.

##### Беременность

Грипп ассоциируется с вредным влиянием на течение беременности, развитие плода и риском значительных врожденных пороков развития, в том числе врожденных пороков сердца. Большое количество данных по применению озельтамивира во время беременности, полученных в послерегистрационный период и в ходе обсервационных исследований (более 1000 последствий воздействия во время первого триместра), свидетельствуют об отсутствии

мальформативной или фетальной/неонатальной токсичности в озельтамивир.

Однако в одном наблюдательном исследовании на фоне отсутствия повышения совокупного риска врожденных пороков результаты относительно значительных врожденных пороков сердца, диагностированных в течение 12 месяцев после рождения, не были убедительными. В этом исследовании частота возникновения значительных врожденных пороков сердца после воздействия озельтамивира в первом триместре составила 1,76% (7 младенцев из 397 беременностей) по сравнению с 1,01% для беременностей без влияния озельтамивира в общей популяции (отношение рисков 1,75, доверительный интервал от 0,51 до 5,98). Клиническое значение этих данных неясно, поскольку исследование имело ограниченный размер выборки. Также это исследование было недостаточно масштабным для достоверной оценки отдельных типов врожденных пороков; кроме того, было невозможно сравнить в полном объеме женщин, которые принимали и не принимали озельтамивир, в частности определить, болели ли они гриппом.

Исследования на животных не свидетельствуют о репродуктивной токсичности.

При необходимости применение препарата озельтамивира во время беременности может рассматриваться с учетом имеющейся информации по безопасности и пользе, а также патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа.

#### Кормление грудью

У лактирующих крыс озельтамивир и активный метаболит проникают в грудное молоко. Существует ограниченная информация о кормящих матерях, принимавших озельтамивир, и по экскреции озельтамивира в грудное молоко человека. По некоторым данным, озельтамивир и его активный метаболит были обнаружены в грудном молоке, однако их уровни были низкими, что может привести к получению субтерапевтической дозы младенцам. Учитывая эти данные, а также патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа и состояние кормящей грудью женщины, может быть рассмотрен вопрос о назначении озельтамивира при условии очевидной потенциальной пользы для женщины.

#### Фертильность

На основе доклинических данных доказательства влияния озельтамивира на фертильность мужчин или женщин отсутствуют.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Лекарственное средство Флукап не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

## **Способ применения и дозы**

### Способ применения

Для перорального применения.

Пациенты, которые не могут проглотить капсулу, могут получать соответствующие дозы Флукап в виде порошка для оральной суспензии.

### Дозировка

Дозы по 75 мг можно принимать как:

1 капсула по 75 мг, или

1 капсула по 30 мг плюс 1 капсула по 45 мг.

Взрослые и подростки от 13 лет.

Лечение. Рекомендуемый режим дозирования Флукап — по 1 капсуле 75 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5 дней взрослым и подросткам (13–17 лет) с массой тела более 40 кг.

Для пациентов с ослабленным иммунитетом (взрослые и подростки (13–17 лет) с массой тела более 40 кг) рекомендован режим дозирования лекарственного средства Флукап — по 1 капсуле 75 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней (см. подраздел «Дозировка у особых» случаях).

Лечение следует начинать в первый или второй день появления симптомов гриппа.

Профилактика после контакта. Рекомендованная доза лекарственного средства Флукап для профилактики гриппа после тесного контакта с инфицированным лицом - по 75 мг 1 раз в сутки перорально в течение 10 дней взрослым и подросткам (13–17 лет) с массой тела более 40 кг, в том числе пациентам с ослабленным иммунитетом (взрослые и подростки (13–17 лет) с массой тела более 40 кг). Лечение следует начинать как можно скорее в течение двух дней после контакта с инфицированным лицом.

Профилактика при сезонной эпидемии гриппа. Рекомендованная доза для профилактики во время сезонной эпидемии гриппа — по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель (или до 12 недель для пациентов с ослабленным иммунитетом,

см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Дети от 1 до 12 лет.

Лечение. Рекомендуемый режим дозирования лекарственного средства Флукап - по 1 капсуле 75 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5 дней детям в возрасте от 1 года с массой тела более 40 кг, которые способны проглотить капсулу.

Для детей с ослабленным иммунитетом в возрасте от 1 года с массой тела более 40 кг, которые способны проглотить капсулу, рекомендован режим дозирования лекарственного средства Флукап — по 1 капсуле 75 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней (см. подраздел «Дозировка в особых случаях .Пациенты с ослабленным иммунитетом»).

Рекомендуемые дозы озельтамивира в зависимости от массы тела приведены в таблице:

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 5 дней
От 10 кг до 15 кг	30 мг 2 раза в сутки
От > 15 кг до 23 кг	45 мг 2 раза в сутки
От > 23 кг до 40 кг	60 мг 2 раза в сутки
> 40 кг	75 мг 2 раза в сутки

Лечение следует начинать как можно скорее, в первый или второй день появления симптомов гриппа.

Профилактика после контакта. Рекомендованная доза озельтамивира для профилактики после контакта с больным гриппом в зависимости от массы тела приведена в таблице:

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 10 дней
От 10 кг до 15 кг	30 мг 1 раз в сутки

От > 15 кг до 23 кг	45 мг 1 раз в сутки
От > 23 кг до 40 кг	60 мг 1 раз в сутки
> 40 кг	75 мг 1 раз в сутки

Если пациенты испытывают трудности с проглатыванием капсул или нуждаются в более низкой дозе препарата, рекомендуется применять Флукап в виде порошка для оральной суспензии (6 мг/мл).

Профилактика при сезонной эпидемии гриппа. Профилактика во время сезонной эпидемии гриппа у детей младше 12 лет не исследовалась.

Дозировка в особых случаях

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости корректировать дозу для лечения или профилактики пациентам с нарушением функции печени. Безопасность и фармакокинетику озельтамивира у детей с нарушением функции печени не изучали.

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение гриппа. Коррекция дозы озельтамивира, необходимая взрослым и подросткам (13–17 лет) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, приведена в таблице ниже:

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза для лечения
> 60 мл/хв	75 мг 2 раза в сутки
От > 30 до 60 мл/хв	30 мг 2 раза в сутки
От > 10 до 30 мл/хв	30 мг 1 раза в сутки
≤ 10 мл/хв	Не рекомендуется (данные отсутствуют)

Пациенты, находящиеся на гемодиализе	30 мг после каждого сеанса гемодиализа
Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе*	30 мг однократно

\* данные, полученные в результате исследований у больных, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД); клиренс озельтамивира карбоксилата, как ожидается, будет более высоким при использовании автоматизированного постоянного циклического перитонеального диализа (ПЦПД). Режим лечения может изменяться с ПЦПД на ПАПД, если нефролог сочтет это необходимым.

Профилактика гриппа. Коррекция дозы озельтамивира, необходимая взрослым и подросткам (13–17 лет) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, приведена в таблице:

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза для профилактики
> 60 мл/хв	75 мг 1 раз в сутки
От > 30 до 60 мл/хв	30 мг 1 раз в сутки
От > 10 до 30 мл/хв	30 мг через день
≤ 10 мл/хв	Не рекомендуется (данные отсутствуют)
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	30 мг после каждого второго сеанса гемодиализа
Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе*	30 мг 1 раз в неделю

\* данные, полученные в результате исследований у больных, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД); клиренс

озельтамивира карбоксилата, как ожидается, будет более высоким при использовании автоматизированного постоянного циклического перитонеального диализа (ПЦПД). Режим лечения может изменяться с ПЦПД на ПАПД, если нефролог сочтет это необходимым.

Недостаточно клинических данных для предоставления рекомендаций по дозировке детям до 12 лет с нарушением функции почек.

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости корректировать дозу, за исключением случаев наличия нарушения функции почек умеренной или тяжелой степени.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение. Рекомендованная продолжительность лечения гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»). Коррекция дозы не требуется. Лечение следует начинать как можно скорее в течение первых двух дней появления симптомов гриппа.

Сезонная профилактика. У пациентов с ослабленным иммунитетом изучалась более длительная продолжительность (до 12 недель) сезонной профилактики (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Дети.

Имеющаяся информация по безопасности применения препарата озельтамивира для лечения гриппа у детей от 1 года, полученная в ходе проспективных и ретроспективных исследований наблюдения, эпидемиологические данные и данные послерегистрационного применения свидетельствуют, что профиль безопасности у детей от 1 года сравним с установленным профилем безопасности у взрослых .

Применяют детям от 1 года с массой тела более 10 кг, которые способны проглотить капсулу.

### **Передозировка**

Сообщения о передозировке были получены во время клинических исследований и постмаркетингового применения лекарственного средства Флукап. В большинстве случаев передозировка о побочных реакциях не сообщалась.

Побочные реакции, о которых сообщали при передозировке, были по характеру и видам подобным наблюдавшимся при применении терапевтических доз



лекарственного средства Флукап (см. раздел «Побочные реакции»).

Специфического антидота не существует.

Дети

Чаще сообщали о передозировке у детей, чем у взрослых и подростков. Следует проявлять осторожность при применении лекарственного средства Флукапом детям.

### **Побочные эффекты**

У взрослых/подростков при приеме озельтамивира для лечения гриппа наиболее часто нежелательными явлениями были тошнота и рвота, при приеме для профилактики гриппа — тошнота. Они носили транзиторный характер, возникали, как правило, в первый-второй день лечения и исчезали через 1-2 дня. У детей наиболее часто нежелательным явлением была рвота. В большинстве случаев побочные реакции не приводили к отмене препарата.

Во время постмаркетингового применения озельтамивира редко сообщали о таких серьезных побочных реакциях: анафилактические и анафилактоидные реакции, нарушения со стороны печени (молниеносный гепатит, нарушения функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивенса — Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (нейропсихические расстройства применительно к нейропсихическим расстройствам см. раздел «Особенности применения»).

Для описания частоты побочных реакций использовали следующие категории: очень распространенные ( $\geq 1/10$ ), распространенные ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нераспространенные ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко распространенные ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко распространены ( $< 1/10000$ ). Побочные реакции отнесены к определенной категории по анализу объединенных данных клинических исследований.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

Ниже приводятся частые побочные реакции, которые были зарегистрированы в исследованиях применения озельтамивира для лечения и профилактики гриппа у взрослых и подростков и в послерегистрационном периоде при применении рекомендованной дозы (75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней для лечения и 75 мг 1 раз в сутки в течение до 6 недель (для профилактики)).

Профиль безопасности у пациентов, получавших озельтамивир для профилактики (75 мг 1 раз в сутки в течение до 6 недель), был похож на

наблюдавшийся в исследованиях лечения, несмотря на большую продолжительность исследований с целью профилактики:

инфекции и инвазии: распространены - бронхит, простой герпес, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит;

нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко — тромбоцитопения;

нарушения со стороны иммунной системы: нераспространенные - реакция гиперчувствительности; редко — анафилактические и анафилактоидные реакции;

психические расстройства: редко — ажитация, патологическое поведение, тревожность, спутанность сознания, бред, делирий, галлюцинации, ночные кошмары, самоотравмирование;

нарушения со стороны нервной системы: очень распространены - головная боль; распространены - бессонница; нераспространенные - нарушения сознания, судороги;

нарушения со стороны органов зрения: редко — нарушения зрения;

нарушения сердечной системы: нечасто — сердечные аритмии;

нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: распространены кашель, ринорея, боль в горле;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень распространены — тошнота; распространены - рвота, боль в животе (в том числе в верхних отделах), диспепсия; редко — желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический колит;

нарушения со стороны гепатобилиарной системы: нераспространенные - повышение уровня печеночных ферментов; редко — молниеносный гепатит, печеночная недостаточность, гепатит;

нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: нераспространенные — дерматит, сыпь, экзема, крапивница; редко - ангионевротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; частота неизвестна - аллергия, отек лица;

общие расстройства и реакции в месте введения: распространены головокружение (включая вертиго), слабость, боль, гипертермия, боль в конечностях.

## Лечение и профилактика гриппа у детей

Частые побочные реакции, которые были зарегистрированы в исследованиях применения озельтамивира для лечения и профилактики гриппа у детей (при применении дозировки на основе возраста от 30 мг до 75 мг 1 раз в сутки):

инфекции и инвазии: распространенные – средний отит; частота неизвестна – бронхит, пневмония, синусит;

нарушения со стороны нервной системы: распространенные – головная боль;

нарушение со стороны системы крови и лимфатической системы: частота неизвестна – лимфаденопатия;

нарушения со стороны органов зрения: распространенные — конъюнктивит (включая красноту глаз, выделение из глаз и боль);

нарушения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: распространенные боли в ушах; нераспространенные – нарушения со стороны барабанной перепонки;

нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень распространены – кашель, заложенность носа; распространенные – ринорея; частота неизвестна – астма (включая обострение), носовые кровотечения;

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень распространены — рвота; распространенные – тошнота, боль в животе (в том числе в верхних отделах), диспепсия; частота неизвестна – диарея;

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нераспространенные — дерматит (включая аллергический и атопический дерматит).

## Описание отдельных побочных реакций

### Психические и неврологические нарушения

Грипп может быть связан с психоневрологическими нарушениями, которые проявлялись галлюцинациями, делирием и неадекватным поведением, у некоторых случаях — с летальным исходом. Эти явления могут наблюдаться как проявление энцефалита или энцефалопатии, но могут возникать без очевидного тяжелого заболевания.

У больных гриппом при применении озельтамивира также были зафиксированы случаи судорог и делирия (включая изменение уровня сознания, спутанность

сознания, неадекватное поведение, бред, галлюцинации, агитацию, тревожность, ночные кошмары), которые в единичных случаях приводили к самопоражению. Указанные явления были зафиксированы в основном у детей и подростков и часто имели внезапное начало и быстрое завершение. Неизвестно, связаны ли психоневрологические нарушения с применением озельтамивира, поскольку психоневрологические расстройства также были зарегистрированы у больных гриппом, которые не применяли этот препарат.

#### Гепатобилиарные нарушения

У пациентов с гриппоподобным заболеванием наблюдались нарушения гепатобилиарной системы, включая случаи гепатита и повышение уровня печеночных ферментов. Указанные случаи включали летальный фульминантный гепатит/печеночную недостаточность.

#### Дополнительная информация об отдельных группах пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с хроническими заболеваниями сердца и дыхательной системы

Исследуемая популяция для лечения гриппа включала здоровых взрослых/подростков и пациентов с факторами риска (пациенты с повышенным риском развития осложнений, связанных с гриппом, например пациенты пожилого возраста и пациенты с хроническими заболеваниями сердца или дыхательной системы). В общем, профиль безопасности у подростков и взрослых с хроническими заболеваниями сердца и/или заболеваниями дыхательной системы был качественно сравним с таковым у здоровых добровольцев.

#### Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом изучалось в двух исследованиях с применением стандартной или высокой (двойной или тройной) дозы озельтамивира. Профиль безопасности озельтамивира в этих исследованиях отвечал наблюдавшемуся в предыдущих клинических исследованиях, в которых препарат озельтамивира применяли для лечения гриппа у пациентов без иммунодефицита всех возрастных групп (пациентов без других заболеваний или пациентов с факторами риска [сопутствующие заболевания сердца и/или дыхательной системы]). Чашей побочной реакцией у детей с ослабленным иммунитетом была рвота (28%).

#### Дети с бронхиальной астмой

В целом профиль побочных реакций у детей с бронхиальной астмой был качественно сравним с таковым у здоровых по отношению к другим

заболеваниям детей.

#### Сообщение о побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать о всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua>.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере. По 1 блистеру в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

За рецептом.

#### **Производитель**

Гетеро Лабз Лимитед / Hetero Labs Limited.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Юнит III, Формулейшн Забор № 22 - 110 ИДА, Джидиметла, Хайдерабад, 500 055 Телангана, Индия / Unit III, Formulation Plot No 22 - 110 IDA, Jeedimetla, Hyderabad, 500 055 Telang