

Состав

действующее вещество: oseltamivir;

1 таблетка содержит озельтамивира 75,00 мг в форме озельтамивира фосфата 98,50 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), кремния диоксид коллоидный, повидон, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Озельтамивира фосфат является пропрепаратом активного метаболита (озельтамивира карбоксилат).

Активный метаболит является селективным ингибитором фермента нейраминидазы вирусов гриппа, представляет собой гликопротеин на поверхности вириона. Активность вирусного фермента нейраминидазы важна для проникновения вируса в неинфицированные клетки, высвобождение вновь вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшего распространения вируса в организме.

Озельтамивира карбоксилат ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа типов А и В *in vitro*. Озельтамивира фосфат подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vitro*. Озельтамивир при пероральном применении подавляет репликацию вирусов гриппа типов А и В и его патогенность на моделях гриппозной инфекции у животных *in vivo* при антивирусной экспозиции, достигается у человека при применении дозы 75 мг 2 раза в сутки.

Антивирусная активность озельтамивира была подтверждена в отношении вирусов гриппа типов А и В в экспериментальных исследованиях с участием здоровых добровольцев.

Значение IC 50 озельтамивира для фермента нейраминидазы клинических изолятов вирусов гриппа А колебались от 0,1 нмоль до 1,3 нмоль, а для вирусов гриппа В составили 2,6 нмоль. В опубликованных данных исследований отмечались высокие значения IC 50 для вирусов гриппа В с медианой 8,5 нмоль.

Резистентность к озельтамивиру

Клинические исследования

Риск появления вирусов гриппа с пониженной чувствительностью или выраженной резистентностью к озельтамивиру изучался в ходе клинических исследований. Развитие резистентности к озельтамивиру у вируса во время лечения наблюдался чаще у детей, чем у взрослых, варьируя от менее 1% у взрослых до 18% у младенцев в возрасте до 1 года. Дети, носители вируса, резистентного к озельтамивиру, в общем выделяли вирус в течение более длительного периода по сравнению с такими с нерезистентным вирусом. Однако вызванная лечением резистентность к озельтамивиру не влияла на ответ на лечение и не приводила к увеличению симптомов гриппа.

В общем более высокая частота резистентности к озельтамивиру наблюдалась у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших стандартную или двойную дозу озельтамивира в течение 10 дней [14,9% (10/67) в группе стандартной дозы и 2,8% (2/71) в группе двойной дозы] по сравнению с данными исследований с участием взрослых без других заболеваний, которые получали лечение озельтамивиром. Большинство пациентов, у которых развилась резистентность, были пациентами после трансплантации (8/10 пациентов в группе стандартной дозы и 2/2 пациенты в группе двойной дозы). Большинство пациентов с вирусом, резистентным к озельтамивиру, были инфицированы вирусом гриппа типа А и выделяли вирус в течение более длительного периода.

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями резистентности (%)	
	Фенотипирование *	Гено- и фенотипирование *
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 генотипирование во всех исследованиях не проводилось.

Профилактика гриппа

Нет подтверждения возникновения резистентности к лекарственному средству, ассоциированной с применением озельтамивира, в проведенных на сегодняшний день клинических исследованиях профилактики гриппа после контакта (7 дней), членам 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 типа А и В, выделенных от пациентов без экспозиции озельтамивиром, *in vitro* были обнаружены природные мутации, ассоциированные с пониженной чувствительностью к озельтамивиру. Резистентные штаммы, отобранные во время лечения озельтамивиром, были выделены от пациентов с нормальным и ослабленным иммунитетом. У пациентов с ослабленным иммунитетом и детей младшего возраста риск развития резистентности к озельтамивиру во время лечения вируса более высокий.

Было обнаружено, что резистентные к озельтамивиру вирусы, выделенные от пациентов, получавших лечение озельтамивиром, и резистентные к озельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа содержат мутации в нейраминидазы N1 и N2. Мутации резистентности имели тенденцию быть специфическими к вирусному подтипу. С 2007 года спорадически оказывалась резистентность, которая возникала естественным путем и была ассоциирована с мутацией H275Y, в сезонных штаммах H1N1. Как оказалось, чувствительность к озельтамивиру и распространенность таких вирусов меняется сезонно и географически. В 2008 году H275Y была обнаружена в > 99% циркулирующих изолятов гриппа H1N1 в Европе. В 2009 году вирус гриппа H1N1 («свиной грипп») был почти однородно чувствительным к озельтамивиру, при этом имели место спорадические сообщения о резистентности при применении препарата с целью лечения и профилактики.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема озельтамивира фосфат легко всасывается в пищеварительном тракте и в значительной степени превращается в активный метаболит (озельтамивира карбоксилат) под действием печеночных эстераз. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5% - в виде исходного препарата. Плазменные концентрации,

как пропрепаратом, так и активного метаболита пропорциональны дозе, поэтому не зависят от одновременного применения с пищей.

Распределение

У человека средний объем распределения активного метаболита в равновесном состоянии составляет примерно 23 л. Это объем, эквивалентный объемам внеклеточной жидкости организма. Поскольку активность нейраминидазы является внеклеточной, озельтамивира карбоксилат достигает всех основных мест локализации гриппозной инфекции.

Связывание активного метаболита с белками плазмы низкое (около 3%).

Метаболизм

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

Выведение

Озельтамивир всосавшийся выводится главным образом (> 90%) путем преобразования в озельтамивира карбоксилат, не подвергается дальнейшей трансформации и выводится с мочой. У большинства пациентов максимальная концентрация активного метаболита в плазме крови снижается с периодом полувыведения 6-10 часов. Полностью активный метаболит выводится почками. Почечный клиренс (18,8 л/час) превышает скорость клубочковой фильтрации (7,5 л / час), что указывает на то, что дополнительно препарат выводится еще и путем канальцевой секреции. С калом выводится менее 20% принятого внутрь радиоактивно обозначенного препарата.

Фармакокинетика в особых группах.

Дети в возрасте от 1 года

Фармакокинетику озельтамивира изучали в возрасте от 1 до 16 лет в фармакокинетическом исследовании с однократным приемом препарата. Фармакокинетика при многократном приеме препарата изучалась у небольшого количества детей в клиническом исследовании эффективности. У детей младшего возраста выведение пропрепаратом и активного метаболита происходило быстрее, чем у взрослых, что приводило к более низкой экспозиции, выраженной в миллиграммах на килограмм массы тела дозы. Прием препарата в

дозе 2 мг / кг дает такую же экспозицию озельтамивира карбоксилат, которая достигается у взрослых после однократного приема 75 мг препарата (что эквивалентно примерно 1 мг/кг). Фармакокинетика озельтамивира у детей и подростков в возрасте от 12 лет такая же, как и у взрослых.

Больные пожилого возраста

У больных пожилого возраста (65-78 лет) экспозиция активного метаболита в равновесном состоянии на 25-35% выше, чем у более молодых пациентов (<65 лет) при применении аналогичных доз озельтамивира. Период полувыведения препарата у лиц пожилого возраста существенно не отличается от такового у более молодых пациентов. На основе экспозиции препарата и переносимости, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, кроме пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <60 мл/мин) (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Больные с поражением почек

Прием озельтамивира фосфата 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней пациентами с разной степенью поражения почек продемонстрировал, что экспозиция озельтамивира карбоксилат является обратно пропорциональной снижению функции почек. Для дозирования см. раздел «Способ применения и дозы».

Больные с поражением печени

По результатам *in vitro* исследований, не ожидается ни значительного увеличения экспозиции озельтамивира, ни значительного снижения экспозиции активного метаболита озельтамивира у пациентов с нарушениями функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Беременные женщины

Сводный популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что режим дозирования озельтамивира, описанный в разделе «Способ применения и дозы», приводит к низкой экспозиции (в среднем 30% в течение всех триместров) активного метаболита у беременных женщин по сравнению с небеременными. Однако предусмотрена низкая экспозиция остается выше ингибирующих концентраций (значение IC₉₅) и диапазонов штаммов вируса гриппа на терапевтическом уровне. Кроме того, данные надзорных исследований отражают пользу от текущего режима дозирования для данной категории пациентов. Таким образом, рекомендуется корректировать дозу для беременных женщин при лечении или профилактике гриппа (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Данные популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют, что лечение озельтамивиром у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом (как указано в разделе «Способ применения и дозы») привело к повышению экспозиции (до 50%) активного метаболита по сравнению со взрослыми пациентами с нормальным иммунитетом с сопоставимым клиренсом креатинина. В связи с широким диапазоном безопасности активного метаболита взрослым пациентам с ослабленным иммунитетом коррекции дозы не требуется. Однако для взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом и нарушениями функции почек дозу следует откорректировать в соответствии с рекомендациями, указанными в разделе «Способ применения и дозы».

Показания

Лечение гриппа

Азельта показан для взрослых и детей старше 6 лет с массой тела более 40 кг, в которых имеются симптомы характерны для гриппа, при циркуляции вируса гриппа. Эффективность была продемонстрирована, когда лечение было начато в течение двух дней после первого появления симптомов.

Профилактика гриппа

- профилактика гриппа у взрослых и детей старше 6 лет с массой тела более 40 кг после контакта с лицом с клинически диагностированным гриппом во время циркуляции вируса гриппа;
- соответствующее применение препарата Азельта с целью профилактики гриппа необходимо определять в каждом конкретном случае, учитывая обстоятельства и учитывая группу пациентов, которой нужна защита. В исключительных ситуациях (например, в случае разногласий между циркулирующим вирусом гриппа и вирусом гриппа, против которого проводилась вакцинация, и во время пандемии) сезонную профилактику можно проводить у лиц в возрасте от 6 лет с массой тела более 40 кг.

Применение препарата Азельта не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение противовирусных средств для лечения и профилактики гриппа должна 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, влияния заболевания в разных географических регионах и группы пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата.

Умеренная или тяжелая почечная недостаточность.

Масса тела менее 40 кг.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакокинетические свойства озельтамивира, такие как слабое связывание с белками плазмы крови и метаболизм, который не зависит от систем CYP450 и глюкуронидазы, 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 применение пробенецида, который является мощным ингибитором анионного пути почечной канальцевой секреции, приводит к увеличению экспозиции активного метаболита озельтамивира примерно вдвое.

Амоксициллин

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

Выведение почками

Клинически важно взаимодействие с другими лекарственными средствами, которая включает конкуренцию за почечную канальцевую секрецию, маловероятно в связи с известными пределами безопасности большинства из этих лекарственных средств, характеристиками элиминации активных метаболитов (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция) и объемом экскреции с помощью данных 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 основным метаболитом при одновременном применении с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином и антацидными средствами (гидроксид магния и гидроксид алюминия, кальция карбонат), римантадином или варфарином (у пациентов, находящихся на стабильных дозах варфарина и не болеют гриппом) не обнаружены.

В клинических исследованиях III фазы применения озельтамивира для лечения и профилактики гриппа препарат назначали с общеупотребительными лекарственными средствами, такими как ингибиторы АПФ (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуазид), антибиотики (пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторы H₂ рецепторов (ранитидин, циметидин), бета-блокаторы (пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиоиды (кодеин), кортикостероиды, ингаляционные бронходилататоры, анальгетики (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол). При применении озельтамивира вместе с перечисленными препаратами изменения профиля безопасности и частоты возникновения побочных реакций не зарегистрированы.

Механизм взаимодействия с оральными контрацептивами отсутствует.

Особенности применения

Озельтамивир эффективен только при заболеваниях, вызванных вирусами гриппа. Данных об эффективности озельтамивира при любых заболеваниях, вызванных другими возбудителями, кроме вирусов гриппа, нет.

Применение препарата не заменяет вакцинацию против гриппа. Применение препарата не должно влиять на обследование лиц по ежегодной вакцинации против гриппа. Защита против гриппа продолжается только во время приема препарата. Азельту следует применять для лечения и профилактики гриппа только при наличии надежных эпидемиологических данных, свидетельствующих о циркуляции вируса. Продemonстрировано, что чувствительность циркулирующих штаммов вируса гриппа к препарату имеет высокую вариабельность, поэтому врач должен учитывать новейшую информацию по чувствительности к озельтамивиру циркулирующих в настоящее время вирусов перед принятием решения о применении препарата.

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 озельтамивир и назначить соответствующее лечение, если наблюдаются такие реакции или есть подозрение относительно их возникновения.

Тяжелые сопутствующие состояния

Нет информации относительно 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. Однако продолжительность лечения гриппа у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом должна составлять 10 дней, поскольку у пациентов этой группы не проводились исследования менее длительного курса лечения озельтамивиром.

Заболевания 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 отмечено.

Тяжелая почечная недостаточность

Коррекция дозы озельтамивира при применении для лечения и профилактики рекомендуется взрослым и подросткам (13-17 лет) с тяжелой почечной недостаточностью. Недостаточно клинических данных по применению препарата у детей с почечной недостаточностью в возрасте от 1 года для рекомендаций относительно дозирования.

Нейропсихические расстройства

У больных гриппом (преимущественно у детей и подростков) при применении препарата были зафиксированы случаи нейропсихических расстройств. Такие расстройства также были зарегистрированы у больных гриппом, 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.

Утилизация неиспользованного препарата и препарата с истекшим сроком годности.

Поступления лекарственного средства во внешнюю среду необходимо свести к минимуму. Препарат не следует выбрасывать в сточные воды и бытовые отходы. Для утилизации необходимо использовать так называемую систему сбора отходов при наличии таковой.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Озельтамивир не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Грипп ассоциируется с вредным воздействием на течение беременности, развитие плода и развитием значительных врожденных пороков развития, в том числе врожденных пороков сердца. Большое количество данных по применению озельтамивира во время беременности, полученных в пострегистрационный период и в процессе обсервационных исследований (более 1000 последствий экспозиции во время первого триместра), свидетельствуют об отсутствии в озельтамивира мальформативной или фетальной/неонатальной токсичности. Однако в одном обсервационном исследовании на фоне отсутствия повышения совокупного развития врожденных пороков развития, результаты по значительных врожденных пороков сердца, диагностированных в течение 12 месяцев после рождения не были убедительными. В этом исследовании частота возникновения значительных врожденных пороков сердца после экспозиции озельтамивира во время первого триместра составила 1,76% (7 младенцев из 397 беременностей) по сравнению с 1,01% для беременностей без экспозиции озельтамивира в общей популяции (отношение рисков 1,75, 95 % доверительный интервал от 0,51 до 5,98). Клиническое значение этих данных непонятное, поскольку данное исследование носило ограниченный размер выборки. Также это исследование было недостаточно масштабным для достоверной оценки отдельных типов значительных врожденных пороков, кроме того, было невозможно сравнить в полном объеме женщин с экспозицией озельтамивира и без нее, в частности то, болели они гриппом.

Исследования на животных не свидетельствуют о репродуктивной токсичности.

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

Кормление грудью

У лактирующих крыс озельтамивир и активный метаболит проникают в грудное молоко. Существует очень ограниченная информация в отношении детей, находившихся на грудном вскармливании, а матери которых получали в этот период озельтамивир, и по экскреции озельтамивира в грудное молоко.

Ограниченные данные показывают, что озельтамивир и его активный метаболит были обнаружены в грудном молоке, однако их уровне были низкими, что может привести к получению субтерапевтической дозы младенцами. Учитывая эти данные, а также патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа и состояние женщины, которая кормит грудью, может быть рассмотрен вопрос о назначении озельтамивира при очевидной потенциальной пользы для женщины, которая кормит грудью.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Взрослые и подростки в возрасте от 13 лет

Лечение

Рекомендуемый режим дозирования препарата - 75 мг озельтамивира 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Лечение нужно начинать в первый или на второй день появления симптомов гриппа.

Профилактика после контакта с больным гриппом

Рекомендуемая доза Азельта для профилактики гриппа после контакта с больным гриппом - по 75 мг озельтамивира 1 раз в сутки в течение 10 дней. Прием препарата следует начинать не позднее чем в первые 2 дня после контакта.

Профилактика во время сезонной эпидемии гриппа

Рекомендуемая доза для профилактики во время сезонной эпидемии гриппа - по 75 мг озельтамивира 1 раз в сутки в течение 6 недель.

Дети ≥ 6 - <13 лет

Рекомендуемый режим дозирования препарата - 75 мг озельтамивира 2 раза в сутки в течение 5 дней детям старше 6 лет с массой тела более 40 кг.

Лечение нужно начинать в первый или на второй день появления симптомов гриппа.

Профилактика после контакта с больным гриппом

Рекомендуемая доза Азельта для профилактики гриппа после контакта с больным гриппом - по 1 таблетке 75 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней детям старше 6 лет с массой тела более 40 кг.

Профилактика во время сезонной эпидемии гриппа

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

Препарат в виде таблеток не применяют новорожденным и детям до 6 лет. Данная лекарственная форма не предназначена для лечения детей, масса тела которых меньше 40 кг, а также для применения доз ниже 75 мг. Во всех вышеупомянутых случаях и для пациентов, у которых возникают трудности при глотании таблеток, рекомендуется применять препараты озельтамивира в другой лекарственной форме и дозе.

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нарушениями функции печени

Нет необходимости корректировать дозу для лечения или профилактики пациентам с нарушениями функции печени. Исследование с участием детей с нарушениями функции печени не проводилось.

Пациенты с нарушениями функции почек

Лечение гриппа. Взрослым и подросткам (13-17 лет) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью прием препарата Азельта в дозе 75 мг противопоказан, поскольку требуется коррекция дозы.

Профилактика гриппа. Взрослым и подросткам (13-17 лет) с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью прием препарата Азельта в дозе 75 мг противопоказан, поскольку требуется коррекция дозы.

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

Пациенты пожилого возраста

Нет нужды корректировать дозу, за исключением наличия нарушения функции почек средней или тяжелой степени.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение. Рекомендуемая доза озельтамивира для перорального применения составляет 75 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней для взрослых (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»). Лечение следует начинать как можно быстрее в течение первых двух дней появления симптомов гриппа.

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

Способ введения

Перорально.

Таблетки глотать целиком, запивая водой.

Дети

Препарат Азельта применять детям в возрасте от 6 лет с массой тела более 40 кг.

Передозировка

Сообщение о передозировке озельтамивира были получены во время клинических исследований и в течение постмаркетингового применения препарата. В большинстве зафиксированных случаев передозировки о побочных реакциях не сообщалось. Побочные реакции, о которых сообщалось при передозировке, были по характеру и видам подобные тем, которые наблюдались при применении терапевтических доз озельтамивира.

Специфического антидота не существует.

Дети

Чаще сообщалось о передозировке у детей, чем у взрослых и подростков.

Побочные реакции

Резюме профиля по безопасности

В целом профиль безопасности озельтамивира базируется на данных лечения гриппа в 6049 взрослых и/или подростков и 1473 детей, получавших озельтамивир или плацебо, и на данных профилактики гриппа в 3990 взрослых и/или подростков и 253 детей, получавших озельтамивир или плацебо в клинических исследованиях. Кроме того, 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей: десятый группе препарата озельтамивир, восьмой группе плацебо) получали озельтамивир или плацебо для профилактики гриппа.

У взрослых и/или подростков при приеме препарата для лечения гриппа частыми нежелательными явлениями были тошнота и рвота, при приеме для профилактики гриппа - тошнота. Они имели преходящий характер и возникали обычно в первый-второй день лечения и исчезали через 1-2 дня. У детей чаще всего нежелательным явлением было рвоты. В большинстве случаев побочные реакции не приводили к отмене озельтамивира.

Во время постмаркетингового применения озельтамивира редко сообщалось о таких серьезных побочных реакциях анафилактические и анафилктоидные реакции, нарушения со стороны печени (молниеносный гепатит, нарушение функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, желудочно-кишечное кровотечение и нейropsychические расстройства (по нейropsychических расстройств см. раздел «Особенности применения»).

Для описания частоты побочных реакций использовали такие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена на основе имеющихся данных). Побочные реакции отнесены к определенной категории согласно анализу объединенных данных клинических исследований.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

Наиболее частые побочные реакции, которые были зарегистрированы в исследованиях применения озельтамивира для лечения и профилактики гриппа у взрослых и подростков, а также в пострегистрационном периоде при применении рекомендуемой дозы (75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней для лечения и 75 мг 1 раз в сутки продолжительностью до 6 недель для профилактики) приведены ниже.

Профиль безопасности, указанный у пациентов, получавших озельтамивир в рекомендуемых дозах для профилактики (75 мг 1 раз в сутки продолжительностью до 6 недель), был подобен такому, который наблюдался в исследованиях лечения, несмотря на большую продолжительность исследований с целью профилактики:

- *инфекции и инвазии*: часто - бронхит, простой герпес, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит;
- *со стороны системы крови и лимфатической системы*: редко - тромбоцитопения;
- *со стороны иммунной системы*: редко - реакция гиперчувствительности; редко - анафилактические и анафилactoидные реакции;
- *психические расстройства*: редко - ажитация, патологическое поведение, тревожность, спутанность сознания, бред, делирий, галлюцинации, ночные кошмары, самотравмування;
- *со стороны нервной системы*: очень часто - головная боль; часто - бессонница иногда - нарушение сознания, судороги;
- *со стороны органов зрения*: редко - нарушение зрения;
- *со стороны сердечно-сосудистой системы*: иногда - сердечные аритмии;
- *со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*: часто - кашель, ринорея, боль в горле;
- *со стороны желудочно-кишечного тракта*: очень часто - тошнота; часто - рвота, боль в животе (в том числе в верхних отделах), диспепсия редко - желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический колит;
- *со стороны пищеварительной системы*: редко - повышение уровня печеночных ферментов редко - молниеносный гепатит, печеночная недостаточность, гепатит;
- *со стороны кожи и подкожной клетчатки*: иногда - дерматит, высыпания, 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*: часто - головокружение (включая вертиго), слабость, боль, гипертермия, боль в конечностях.

Лечение и профилактика гриппа у детей

В общем 1473 ребенка (включая здоровых детей 1-12 лет и детей с астмой в возрасте 6-12 лет) приняли участие в клинических исследованиях озельтамивира для лечения гриппа. Среди них 851 ребенок получал лечение суспензией озельтамивира. В общем 158 детей получали рекомендованную дозу озельтамивира 1 раз в сутки в исследованиях профилактики после экспозиции препарата в домашних условиях (n = 99), в 6-недельных исследованиях сезонной

профилактики (n = 49) и в 12-недельных исследованиях сезонной профилактики среди детей с ослабленным иммунитетом (n = 10).

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

- *инфекции и инвазии*: часто - средний отит; частота неизвестна - бронхит, пневмония, синусит;
- *со стороны нервной системы*: часто - головная боль;
- *со стороны системы крови и лимфатической системы*: частота неизвестна - лимфаденопатия;
- *со стороны органов зрения*: часто - конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения из глаз и боль);
- *со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата*: часто - боль в ушах иногда - нарушения со стороны барабанной перепонки; очень часто - кашель, заложенность носа, часто - ринорея; частота неизвестна - астма (включая обострения), носовые кровотечения;
- *со стороны желудочно-кишечного тракта*: очень часто - рвота часто - тошнота, боль в животе (в том числе в верхних отделах), диспепсия частота неизвестна - диарея;
- *со стороны кожи и подкожной клетчатки*: иногда - дерматит (включая аллергический и атопический дерматит).

Описание отдельных побочных реакций

Психические и неврологические расстройства

Грипп может быть связан с различными неврологическими и поведенческими симптомами, которые могут включать галлюцинации, делирий и неадекватное поведение, в некоторых случаях - с летальным исходом. Указанные явления могут наблюдаться как проявление энцефалита или энцефалопатии, но могут возникать без очевидного тяжелого заболевания.

У больных гриппом при применении озельтамивира в пострегистрационный период также были зафиксированы случаи судом и делирия (включая такие симптомы как изменение уровня сознания, спутанность сознания, неадекватное поведение, бред, галлюцинации, ажитации, тревожность, ночные кошмары), которые редко приводили к случайного самоповреждения или летальному исходу. Указанные явления были зафиксированы в основном у детей и подростков и часто имели внезапное начало и быстрое завершение. Неизвестно, связаны психоневрологические нарушения с применением озельтамивира,

поскольку психоневрологические расстройства также были зарегистрированы у больных гриппом, не применяли этот препарат.

Гепатобилиарной системы

У пациентов с гриппоподобным заболеванием наблюдались расстройства пищеварительной 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/или 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 сравнимым с таковым у здоровых добровольцев.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

В двойном слепом исследовании лечения гриппа всего 199 взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом (что обследовались для оценки безопасности) были рандомизированы получать озельтамивир в течение 10 дней: 98 пациентов получали стандартную дозу озельтамивира (75 мг 2 раза в сутки) и 101 пациент получал двойную дозу (150 мг 2 раза в сутки). Профиль безопасности озельтамивира, наблюдавшийся в данном исследовании, совпадал с таким, который наблюдался в предыдущих клинических исследованиях, в которых озельтамивир применялся для лечения гриппа у пациентов без иммунодефицита (пациентов без других заболеваний или пациентов с фактором риска [сопутствующие заболевания сердца и/или дыхательной системы]). Процент пациентов, у которых наблюдались побочные явления, был меньше в группе стандартного дозирования по сравнению с группой двойного дозирования (49% и 59,4% соответственно).

В 12-недельном исследовании профилактики в 475 человек с ослабленным иммунитетом, в том числе у 18 детей в возрасте 1-12 лет, профиль безопасности в 238 пациентов, получавших озельтамивир, был сопоставимым с таким, который наблюдался в клинических исследованиях применения озельтамивира для профилактики.

Дети с бронхиальной астмой

В общем профиль побочных реакций у детей с бронхиальной астмой был качественно сравнимым с таковым у здоровых относительно других заболеваний детей.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 1 блистера в пачке.

Категория отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Биофарм Лтд.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

ул. Валбжиска 13, 60-198 Познань, Польша.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).