

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАМИКОЛД, 75 мг, капсулы



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 капсула содержит действующее вещество – осельтамивир – 75 мг (в виде осельтамивира фосфата – 98,5 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый (E110).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 1, крышечка желтого цвета, корпус белого цвета. Содержимое капсул – смесь гранул и порошка почти белого цвета или спрессованная масса почти белого цвета, рассыпающаяся при легком нажатии.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение гриппа

Тамиколд 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 Тамиколд для профилактики гриппа следует определять в каждом конкретном случае сообразно 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.
- Тамиколд показан для постконтактной профилактики гриппа у детей младше 1 года во время вспышки пандемии гриппа (см. раздел 5.1).

Лекарственный препарат Тамиколд не заменяет вакцинацию против гриппа. Использование противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа должно определяться на основе официальных рекомендаций. Решения, касающиеся применения осельтамивира для лечения и профилактики, должны приниматься, учитывая во внимание то, что известно о характеристиках циркулирующих вирусов гриппа, имеющейся информации о моделях лекарственной чувствительности для каждого сезона и влияния заболевания в различных географических регионах и популяциях пациентов (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и подростки 13 лет и старше

30766-2022

Лечение

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

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 5 дней	Рекомендуемая доза в течение 10 дней* Иммунокомпрометированные пациенты
> 40 кг	75 мг два раза в день	75 мг два раза в день

* Рекомендованная длительность лечения иммунокомпрометированных взрослых и подростков составляет 10 дней. Более подробную информацию смотреть в разделе «Особые группы пациентов «Иммунокомпрометированные пациенты»»

Лечение должно быть начато как можно скорее: в течении первых двух дней от момента появления первых симптомов гриппа.

Постконтактная профилактика

Рекомендованная доза для профилактики гриппа после тесного контакта с больным гриппом составляет 75 мг осельтамивира один раз в день в течение 10 дней для подростков (13-17 лет) и взрослых.

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 10 дней	Рекомендуемая доза в течение 10 дней Иммунокомпрометированные пациенты
> 40 кг	75 мг один раз в день	75 мг два раза в день

Лечение необходимо начинать как можно скорее: в течение двух дней от момента контакта с больным.

Профилактика во время эпидемии гриппа в сообществе

Для профилактики гриппа во время вспышки эпидемии рекомендовано применение 75 мг осельтамивира один раз в день в течение 6 недель (или до 12 недель у иммунокомпрометированных пациентов, см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1).

Детская популяция

Дети от 1 года до 12 лет

Лечение

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

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 5 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней* Иммунокомпрометированные пациенты
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

* рекомендованная длительность лечения иммунокомпрометированных детей (> 1 год и старше) составляет 10 дней. Более подробную информацию смотреть в разделе «Особые группы пациентов «Иммунокомпрометированные пациенты»»

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

Постконтактная профилактика

Рекомендованная доза Тамиколд для постконтактной профилактики составляет:

30765-2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 10 дней	Рекомендованная доза в течение 10 дней* Иммунокомпрометированные пациенты
10-15 кг	30 мг один раз в день	30 мг два раза в день
> 15-23 кг	45 мг один раз в день	45 мг два раза в день
> 23-40 кг	60 мг один раз в день	60 мг два раза в день
> 40 кг	75 мг один раз в день	75 мг два раза в день

Профилактика во время эпидемии гриппа в сообществе

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

Младенцы в возрасте от 0 до 12 месяцев

Лечение

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** Иммунокомпрометированные пациенты
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. Лечение должно быть начато как можно скорее: в течение первых двух дней от момента появления первых симптомов гриппа

** рекомендованная длительность лечения иммунокомпрометированных младенцев (0-12 месяцев) составляет 10 дней. Более подробную информацию смотреть в разделе «Особые группы пациентов «Иммунокомпрометированные пациенты»»

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 после контакта

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).

Возраст	Рекомендуемая доза в течение 10 дней	Рекомендуемая доза в течение 10 дней Иммунокомпрометированные пациенты
от 0 до 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 гриппа во время эпидемии

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

Инструкции по приготовлению экстенпоральной суспензии см. в разделе 6.6.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

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 нарушениями функции почек

Лечение гриппа

У взрослых и подростков (13-17 лет) со средней или тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуется проводить коррекцию дозы. В представленной ниже таблице детализированы рекомендуемые дозы.

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

* 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

У взрослых и подростков (13-17 лет) со средней или тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуется коррекция дозы, которая детализирована в представленной ниже таблице.

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза для профилактики
> 60 (мл/мин)	75 мг один раз в день
> 30 до 60 (мл/мин)	30 мг (суспензия) один раз в день
> 10 до 30 (мл/мин)	30 мг (суспензия) каждый второй день
< 10 (мл/мин)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)
Пациенты, находящиеся на гемодиализе	30 мг после каждого второго сеанса гемодиализа

Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе*	30 мг (суспензия) 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.

Иммунокомпрометированные пациенты

Лечение

При лечении гриппа у иммунокомпрометированных пациентов длительность лечения составляет 10 дней для взрослых (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1). Корректировка дозы не требуется. Лечение должно быть начато как можно скорее: в течении первых двух дней от момента появления первых симптомов гриппа.

Сезонная профилактика

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

Способ применения

Для приема внутрь.

Пациенты, которые не могут глотать капсулы, могут получать лечение соответствующими дозами суспензии осельтамивира (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из перечисленных в разделе 6.1 вспомогательных веществ препарата.

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 Тамиколд не является заменой вакцины против гриппа

Применение Тамиколд не должно влиять на определение лиц для ежегодной вакцинации против гриппа. Защита от гриппа длится только во время приема препарата. Тамиколд 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 Тамиколд.

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.

Иммунокомпрометированные пациенты

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

3076 Б-2022



Сердечные/респираторные заболевания

Эффективность осельтамивира для лечения пациентов, страдающих хроническим заболеванием сердца и/или дыхательных путей, не была установлена. Не было обнаружено различий в частоте осложнений между группами терапии и плацебо в данной популяции (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).

Нейропсихиатрические события

Нейропсихиатрические события во время приема Тамиколд отмечались у пациентов, больных гриппом, особенно у детей и подростков. Подобные проявления наблюдались также у пациентов, больных гриппом, не принимавших осельтамивир. Следует тщательно контролировать пациентов на предмет поведенческих изменений и тщательно оценивать пользу и риск продолжения лечения для каждого пациента (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Тамиколд содержит краситель солнечный закат желтый (E110), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие 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 обсервационных исследований (более 1000 исходов с воздействием во время первого триместра) не указывает ни на мальформативную, ни на фето-/неонатальную токсичность осельтамивира.

Однако в одном обсервационном 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 % доверительный интервал от 0,51 до 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 Тамиколд, 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

У крыс в период лактации осельтамивир и его активный метаболит выделялся с грудным молоком. 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 малых количествах, которые ниже терапевтической дозы для младенца. Принимая во внимание эту информацию, патогенность штамма циркулирующего вируса гриппа и состояние матери, назначение осельтамивира может быть рассмотрено, если это принесет потенциальную пользу для кормящей матери.

Фертильность

На основании доклинических данных нет доказательств влияния осельтамивира на мужскую или женскую фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тамиколд не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности осельтамивира основывается на данных клинических исследований 6049 взрослых/подростков и 1473 пациентов детского возраста, получавших осельтамивир или плацебо для лечения гриппа, а также 3990 взрослых/подростков и 253 детей, получавших осельтамивир или плацебо для профилактики гриппа. Дополнительно, 245 иммунокомпрометированных пациентов (включая 7 подростков и 39 детей) получали

30765-2022

СОГЛАСОВАНО

осельтамивир для лечения гриппа и 475 иммунокомпрометированных пациентов (в том числе 18 детей, из них 10 получали осельтамивир и 8 – плацебо), получали осельтамивир 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. (подробно о нейропсихиатрических расстройствах см. раздел 4.4).

Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже по системно-органным классам и частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

В исследованиях лечения и профилактики у взрослых/подростков нежелательные реакции, наиболее часто встречавшиеся 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 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 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
<i>Инфекции и инвазии</i>		Бронхит, простой герпес, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				Тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			Реакции гиперчувствительности	Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
<i>Психические нарушения</i>				Возбуждение, необычное поведение,

3076 Б - 2022

СОГЛАСОВАНО

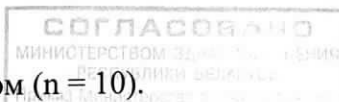
Приказ №

				тревожность, спутанность сознания, мания, бред, галлюцинации, кошмары, членовредительство
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Бессонница	Помутнение сознания, судороги	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				Зрительное расстройство
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			Нарушения сердечного ритма	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		Кашель, боль в горле, ринорея		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Тошнота	Рвота, боль в животе (включая боль в верхнем отделе брюшной полости), диспепсия		Желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			Увеличение активности ферментов печени	Фульминантный гепатит, почечная недостаточность, гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			Экзема, дерматит, сыпь, крапивница	Ангионевротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		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 осельтамивира 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

30765-2022



исследовании сезонной профилактики у детей с иммунодефицитом ($n = 10$).

В таблице 2 описаны нежелательные реакции, о которых наиболее часто сообщалось в педиатрических клинических исследованиях.

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

Класс системы органов	Нежелательные реакции в соответствии с частотой			
	Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие
<i>Инфекции и инвазии</i>		Средний отит		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		Головная боль		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения из глаз и глазную боль)		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>		Боль в ухе	Повреждение барабанной перепонки	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Кашель, заложенность носа	Ринорея		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Рвота	Боль в животе (включая боль в верхнем отделе брюшной полости), диспепсия, тошнота		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			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 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

3076Б-2022

сообщалось, главным образом, у детей и подростков; часто они начинались внезапно и быстро проходили. Роль осельтамивира в возникновении этих нарушений неизвестна. О таких нейropsychиатрических проявлениях сообщалось и у больных гриппом, которые не получали осельтамивир.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, 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 препарата 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 и/или дыхательных путей

Популяция, включенная в исследования лечения гриппа, состоит из в основном 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 основном здоровых взрослых/подростков.

Иммунокомпрометированные пациенты

Лечение гриппа у иммунокомпрометированных пациентов было оценено в двух исследованиях, в которых использовались стандартные дозы или высокие дозы (двукратные или трехкратные дозы) осельтамивира (см. раздел 5.1). Профиль безопасности осельтамивира, наблюдавшийся в рамках данных исследований, соответствовал профилю, наблюдавшемуся в рамках предшествующих клинических исследований, где осельтамивир использовали для лечения гриппа у пациентов с нормальным иммунитетом во всех возрастных группах (в основном здоровых пациентов или пациентов «в группе риска» [т.е. имеющих сопутствующие заболевания органов дыхания и/или сердца]). У иммунокомпрометированных детей наиболее часто сообщалось о возникновении рвоты (28 %).

В 12-недельном исследовании профилактики у 475 иммунокомпрометированных пациентов, 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 осельтамивиром.

Дети с бронхиальной астмой в анамнезе

В целом, профиль нежелательных реакций у детей с бронхиальной астмой в анамнезе был качественно схожим с таковым у здоровых в основном 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 направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза – Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»:

с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by;

по электронной почте rcpl@rceth.by;

по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь;

тел./факс: +375 17 299 53 58; +375 17 242 00 29.

4.9. Передозировка

Сообщения о передозировке осельтамивира 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 осельтамивира в терапевтических дозировках, и описаны в разделе 4.8. «Нежелательные реакции».

Специфический антидот не известен.

Педиатрическая популяция

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные препараты для системного применения.

Противовирусные препараты прямого действия. Ингибиторы нейраминидазы.

Код АТХ: J05AH02.

Механизм действия

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 vitro* 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.

3076 Б-2022

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 те пациенты, которые сообщали о проявившихся симптомах заболевания в пределах 36 часов, у которых была лихорадка $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, сопровождающаяся хотя бы одним респираторным симптомом (кашель, назальные симптомы, боль в горле) и хотя бы одним системным симптомом (боль в мышцах, озноб/потливость, недомогание, усталость или головная боль). В объединенном анализе всех взрослых и подростков, положительных в отношении вируса гриппа ($n = 2413$), включенных в исследования лечения, назначение осельтамивира 75 мг два раза в 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 – 5,5 дня) 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 (см. раздел 5.2).

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, получавшей лечение осельтамивиром, средняя продолжительность заболевания существенно не уменьшилась. 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 (ЕМА) отсрочило необходимость подавать результаты исследований осельтамивира в одной или более подгруппах педиатрической популяции больных гриппом. См. раздел 4.2 для получения информации по применению 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 (см. раздел 5.2).

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 иммунокомпрометированных пациентов

Рандомизированное двойное слепое исследование по оценке безопасности и характеристике эффектов осельтамивира на развитие резистентного вируса гриппа (первичный анализ) у инфицированных гриппом иммунокомпрометированных пациентов включало в себя 151 взрослого пациента, 7 подростков и 9 детей 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 $\text{CD4}^{+} < 500$ клеток/ мм^3 , пациентов, получающих системную иммуносупрессивную терапию, а также пациентов с гематологической злокачественной опухолью. Эти пациенты были рандомизированы для лечения в течение 96 часов с момента появления симптомов на протяжении 10 дней. Терапия проводилась в следующем режиме: стандартная доза (75 мг или скорректированная на массу тела у детей) дважды в день (73 пациента, 4 подростка и 4 ребенка) или двойная доза (150 мг или скорректированная на массу тела у детей) дважды в день (78 пациента, 3 подростка и 5 детей) осельтамивира.

Медиана времени до разрешения симптомов (TTRS) у взрослых и подростков была схожа

между группой приема стандартной дозы (103,4 часа [95 % ДИ 75,4-122,7]) и группой приема двойной дозы (107,2 часа [95 % ДИ 163,9-140,0]). TTRS у детей варьировала, и интерпретация весьма ограничена в связи с небольшим размером выборки. Количество пациентов с вторичными инфекциями из группы приема стандартной дозы и двойной дозы было сопоставимо (8,2 % против 5,1 %). В группе подростков и детей только один пациент (подросток) в группе стандартной дозы перенес вторичную инфекцию (бактериальный синусит).

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

Профилактика гриппа

Эффективность осельтамивира для профилактики гриппа в естественных условиях была продемонстрирована в исследовании 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 (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 % ДИ 6-16, $p < 0,0001$]). У лиц, контактировавших со случаями подтвержденного гриппа, количество случаев, требующих лечения (NNT), составляло 10 (95 % ДИ 9-12) и 16 у всех участников исследования (ITT) (95 % ДИ 15-19) вне зависимости от статуса инфицирования вирусом гриппа и 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 профилактики, 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 % ДИ 7-24), 8 (95 % ДИ 6, верхняя граница не определяема) для всей популяции исследования в целом (ITT) и в популяции детей – контактов подтвержденных источников заражения вирусом гриппа.

Постконтактная профилактика гриппа у младенцев в возрасте до 1 года во время пандемии. Профилактику гриппа во время пандемии не изучали в рамках контролируемых клинических исследований у детей в возрасте от 0 до 12 месяцев. Подробные сведения о моделировании экспозиции см. в разделе 5.2.

Профилактика во время эпидемии гриппа 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 % ДИ 23-62).

Профилактика гриппа у иммунокомпрометированных пациентов

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 HAI 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. Развитие резистентности к осельтамивиру в ходе лечения чаще отмечалось у детей, чем у взрослых, при этом частота возникновения резистентности варьировала от менее 1 % у взрослых до 18 % у младенцев до 1 года. Дети-носители вируса, устойчивого к осельтамивиру, в целом выделяли вирус более длительное время, чем носители вируса, чувствительного к данному препарату. Однако развивавшаяся в ходе лечения устойчивость к осельтамивиру не влияла на эффективность лечения и не вызывала длительного сохранения симптомов гриппа.

В целом, большая частота развития резистентности к осельтамивиру наблюдалась у взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших стандартную дозу или

двойную дозу осельтамивира в течение 10 дней [14,5 % (10/69) в группе приема стандартной дозы и 2,7 % (2/74) в группе приема двойной дозы], по сравнению с данными из исследований для в остальном здоровых взрослых пациентов, принимавших осельтамивир. Большинство пациентов с развившейся резистентностью были реципиентами трансплантатов (8/10 пациентов в группе приема стандартной дозы и 2/2 пациента в группе приема двойной дозы). Большинство пациентов с резистентным к осельтамивиру вирусом были инфицированы гриппом типа А и имели длительное распространение вируса.

Частота развития резистентности к осельтамивиру, наблюдавшаяся у иммунокомпрометированных детей (в возрасте < 12 лет), получавших осельтамивир в рамках двух исследований и прошедших оценку на предмет резистентности, составила 20,7 % (6/29). Из шести иммунокомпрометированных детей, у которых была выявлена резистентность к осельтамивиру, возникшая после начала лечения, три пациента получали стандартную дозу и три пациента – высокую дозу (двойную или тройную дозу) лекарственного средства. Большинство из них страдали от острого лимфолейкоза и были в возрасте < 5 лет.

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 % (21/2388)	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 определение генотипа не проводилось во всех исследованиях

Профилактика гриппа

На данный момент отсутствуют доказательства возникновения лекарственной устойчивости, связанной с использованием осельтамивира в клинических исследованиях постконтактной (7 дней), постконтактной в группах домохозяев (10 дней) и сезонной (42 дня) профилактики гриппа у иммунокомпетентных пациентов. В течение 12-недельного исследования профилактики у иммунокомпрометированных пациентов резистентность не наблюдалась.

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

5.2.1. 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 пролекарства составляют менее 5 % от активного метаболита. Концентрации пролекарства и активного метаболита в плазме пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

5.2.2. 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.

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

5.2.3. 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 vitro* не выявили второй фазы конъюгирования каких-либо компонентов.

5.2.4. 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 осельтамивира оценивались в двух неконтролируемых открытых исследованиях, включавших инфицированных гриппом детей младше 1 года (n = 135). 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 осельтамивира в рекомендованной дозе (см. разделы 4.1 и 4.2).

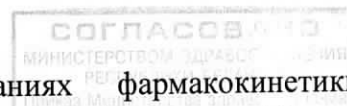
Репортированные нежелательные реакции были сопоставимы с профилем безопасности у более старших детей. Нет данных о постконтактной профилактике гриппа у детей младше 1 года. Профилактика во время эпидемии гриппа не изучалась у детей младше 12 лет.

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 (см. раздел 4.8). Клинические исследования по профилактике гриппа у младенцев в возрасте < 1 года не проводились.

Младенцы и дети в возрасте от 1 года и старше

3076 Б-2022



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. У маленьких детей клиренс пролекарства 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) (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Применение 100 мг осельтамивира фосфата 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. См. дозирование в разделе 4.2.

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 (см. раздел 4.2.)

Беременные

Обобщенный популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что режим дозирования 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 95 % ДИ) 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 (см. раздел 4.6).

Иммунокомпрометированные пациенты

Результаты популяционного фармакокинетического анализа указывают на то, что терапия осельтамивиром у иммунокомпрометированных взрослых и детей (в возрасте < 18 лет) (как описано в разделе 4.2) приводит к увеличению ожидаемой экспозиции (с приблизительно 5 % до 50 %) активного метаболита по сравнению с пациентами с нормальным иммунитетом, имеющими сопоставимые показатели клиренса креатинина. Вследствие широкого спектра безопасности активного метаболита коррекция дозы у пациентов на основании их иммунокомпрометированного статуса не требуется. Однако для иммунокомпрометированных пациентов с нарушением функции почек дозы должны быть скорректированы в соответствии с требованиями раздела 4.2. Результаты фармакокинетического и фармакодинамического анализа в рамках двух исследований с участием иммунокомпрометированных пациентов указывают на отсутствие значимой дополнительной пользы при более высокой экспозиции, нежели достигаемая после введения стандартной дозы.

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 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/сут и 0,3 мг/сут 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 фосфата (до 1310 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

Кальция гидрофосфат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, натрия стеарилфумарат, тальк.

Капсула твердая желатиновая №1:

корпус: желатин, титана диоксид (E171);

крышечка: желатин, титана диоксид (E171), краситель хинолиновый желтый (E104), краситель солнечный закат желтый (E110).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

3076 Б - 2022

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной. 1 или 2 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем во вторичной упаковке (пачке) из картона коробочного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с нимПриготовление в домашних условиях

Когда промышленно изготовленная пероральная суспензия осельтамивира недоступна, может быть использована суспензия, приготовленная из капсул Тамиколд в домашних условиях.

Если доступны капсулы нужной дозировки, то доза препарата дается путем открытия капсулы и смешивания ее содержимого с небольшим количеством (максимально одна чайная ложка) подходящего сладкого продукта питания, такого, как сахарная вода, шоколадный сироп, вишневый сироп, соусы для десертов (например, карамельный или со вкусом сливочной помадки) для сокрытия горького вкуса. Микстуру следует перемешать и дать ее непосредственно пациенту. Микстуру следует проглатывать сразу же после приготовления. При наличии только капсул 75 мг и необходимости получения доз 30 мг и 45 мг, приготовление суспензии Тамиколд включает дополнительные стадии. Подробную инструкцию см. ниже в разделе «Приготовление суспензии препарата Тамиколд в домашних условиях».

Приготовление суспензии препарата Тамиколд в домашних условиях*Информация для потребителей*

В случае необходимости жидкую форму препарата Тамиколд можно приготовить из настоящих капсул в домашних условиях.

Дозы, назначаемые для лечения или профилактики гриппа, одинаковы. Различие заключается в кратности приема.

Взрослые, подростки от 13 лет и старше, дети с массой тела от 40 кг и болееДля приготовления дозы 75 мг вам понадобятся:

- одна капсула препарата Тамиколд 75 мг
- острые ножницы
- одна маленькая чашка
- чайная ложка (5мл)
- вода
- сладкий пищевой продукт для сокрытия горького вкуса порошка препарата Тамиколд.

Например: шоколадный сироп, вишневый сироп, соусы для десертов (например, карамельный или со вкусом сливочной помадки). Или вы можете приготовить сахарную воду, смешав чайную ложку воды с тремя четвертями (3/4) ложки сахара.

Шаг 1: Определить правильную дозу

Чтобы определить правильную дозу осельтамивира на 1 прием, необходимо найти массу тела пациента в левой колонке таблицы. Затем посмотреть на правую колонку таблицы, чтобы определить число капсул, которое вам необходимо дать пациенту на одну дозу. Количество капсул одинаково для лечения и профилактики гриппа.

Масса тела	Доза препарата Тамиколд	Число капсул
------------	-------------------------	--------------

40 кг и более	75 мг	1 капсула
---------------	-------	-----------

Не для детей, масса тела которых менее 40 кг

Вам необходимо будет приготовить дозу менее 75 мг для детей, у которых масса тела меньше 40 кг. Руководство по приготовлению смотри ниже.

Шаг 2: Высыпать весь порошок в чашку

Держите **капсулу 75 мг** над чашкой и аккуратно отрежьте ножницами верхушку капсулы. Высыпьте весь порошок в чашку.

Будьте осторожны, потому что порошок может попасть вам в глаза и на кожу.

Шаг 3: Подсластить суспензию и дать ее пациенту

Добавьте небольшое количество сладкого (не более чем одна полная чайная ложка) к порошку в чашке. Это поможет скрыть горький вкус порошка препарата Тамиколд. Хорошо перемешайте содержимое.

Дайте все содержимое чашки пациенту незамедлительно.

Если в чашке осталось небольшое количество микстуры, ополосните чашку небольшим количеством воды и дайте пациенту выпить оставшуюся суспензию.

Повторяйте данную процедуру, каждый раз, когда вам необходимо дать препарат пациенту.

Младенцы до одного года и дети с массой тела менее 40 кг

Для приготовления разовой дозы меньше 75 мг вам понадобится:

- 1 капсула препарата Тамиколд 75 мг
- острые ножницы
- две маленькие чашки
- один большой шприц, чтобы отмерить воду, с метками 5 мл или 10 мл
- один маленький шприц с метками 0,1 мл, чтобы отмерить дозу готовой суспензии
- чайная ложка (5 мл)
- сладкий пищевой продукт для сокрытия горького вкуса порошка препарата Тамиколд.

Например: шоколадный сироп, вишневый сироп, соусы для десертов (например, карамельный или со вкусом сливочной помадки). Или вы можете приготовить сахарную воду, смешав чайную ложку воды с тремя четвертями (3/4) ложки сахара.

Шаг 1: Высыпать весь порошок в чашку

Держите **капсулу 75 мг** над чашкой и аккуратно отрежьте ножницами верхушку капсулы. Высыпьте весь порошок в чашку.

Будьте осторожны, потому что порошок может попасть вам в глаза и на кожу.

Высыпьте весь порошок в чашку независимо от дозы, которую вы готовите.

Количество капсул одинаково для лечения и профилактики.

Шаг 2: Добавить воду в порошок

Используйте большой шприц, чтобы набрать воду (12,5 мл). Затем добавьте ее в порошок в чашке.

Перемешивайте суспензию с помощью ложки в течение 2 минут.

Не переживайте, если не весь порошок растворился. Нерастворенный порошок – это вспомогательные вещества.

Шаг 3: Определить правильную дозу суспензии с учетом массы тела ребенка

В правой колонке таблицы указано количество готовой суспензии, которое вам необходимо отобрать.

Младенцы младше 1 года (включая доношенных новорожденных)

3076 Б-2022

Масса тела ребенка (примерная)	Количество суспензии, которое необходимо отобрать
3 кг	1,5 мл
3,5 кг	1,8 мл
4 кг	2,0 мл
4,5 кг	2,3 мл
5 кг	2,5 мл
5,5 кг	2,8 мл
6 кг	3,0 мл
6,5 кг	3,3 мл
7 кг	3,5 мл
7,5 кг	3,8 мл
8 кг	4,0 мл
8,5 кг	4,3 мл
9 кг	4,5 мл
9,5 кг	4,8 мл
10 кг или более	5,0 мл

Дети в возрасте 1 года и старше с массой тела менее 40 кг

Масса тела ребенка (примерная)	Количество суспензии, которое необходимо отобрать
До 15 кг	5,0 мл
от 15 до 23 кг	7,5 мл
от 23 до 40 кг	10,0 мл

Шаг 4: Набрать суспензию в шприц

Убедитесь, что у вас шприц правильного объема.

Наберите необходимое количество суспензии из первой чашки.

Набирайте осторожно, чтобы не было пузырьков воздуха.

Аккуратно вылейте содержимое шприца во вторую чашку.

Шаг 5: Подсластить суспензию и дать ее ребенку

Добавьте небольшое количество сладкого пищевого продукта (не более чем одна чайная ложка) во вторую чашку.

Это поможет скрыть горький вкус порошка препарата Тамиколд.

Хорошо перемешайте содержимое.

Дайте все содержимое второй чашки (суспензия с добавлением сладкого) ребенку незамедлительно.

Если во второй чашке осталось небольшое количество суспензии, ополосните чашку небольшим количеством воды и дайте пациенту выпить оставшуюся суспензию. Для детей, не способных выпить содержимое из чашки, используйте ложечку или бутылочку.

Дайте ребенку что-нибудь запить.

Выбросьте неиспользованные остатки суспензии препарата Тамиколд, оставшиеся в первой чашке, т.к. они не подлежат хранению.

Повторяйте данную процедуру, каждый раз, когда вам необходимо дать препарат.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат или отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Порядок отпуска: по рецепту.

3076Б-2022

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)
Республика Беларусь, 222603, Минская область, Несвижский р-н, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, ком. 3

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**