

## **Состав**

действующее вещество: озельтамивир;

1 твердая капсула содержит озельтамивира 75 мг (в виде озельтамивира фосфата);

другие составляющие:

капсулы: крахмал прежелатинизированный кукурузный, повидон, тальк, натрия кроскармеллоза, натрия стеарилфумарат;

оболочка капсулы: титана диоксид (E 171), железо оксид желтый (E 172), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы жесткие.

Основные физико-химические свойства: белый гранулированный или спрессованный порошок в капсуле размером 2; белый непрозрачный корпус, насыщенно желтая крышка.

Надписи: OS черного цвета (на крышке), 75 черного цвета (на корпусе).

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Озельтамивир фосфат является пропрепаратом активного метаболита (озельтамивира карбоксилата). Активный метаболит представляет собой селективный ингибитор фермента нейраминидазы вирусов гриппа, представляющий собой гликопротеин на поверхности вириона. Активность вирусного фермента нейраминидазы важна для проникновения вируса в неинфицированные клетки, высвобождения новообразованных вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшего распространения вируса в организме.

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

Антивирусная активность озельтамивира была подтверждена вирусами гриппа типов А и В в экспериментальных исследованиях у здоровых добровольцев.

Значение ИС<sub>50</sub> озельтамивира для фермента нейраминидазы клинических изолятов вирусов гриппа А колебались от 0,1 до 1,3 нмоль, а для вирусов гриппа В составляли 2,6 нмоль. В опубликованных данных исследований отмечались более высокие значения ИС<sub>50</sub> для вирусов гриппа В с медианой 8,5 нмоль.

#### Резистентность к озельтамивир

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

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

Частота резистентности к озельтамивиру у детей с ослабленным иммунитетом ( $\leq 12$  лет), получавших озельтамивир в двух исследованиях, равнялась 20,7% (6/29). Из 6 детей с ослабленным иммунитетом, у которых наблюдалось развитие резистентности к озельтамивиру в течение лечения, 3 пациента получали

стандартную дозу и 3 пациента – высокую (двойную или тройную) дозу.

Большинство из них имели острый лимфоидный лейкоз и были в возрасте  $\leq 5$  лет.

Частота развития резистентности к озельтамивиру в клинических исследованиях

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

\*Полное генотипирование во всех исследованиях не проводилось.

Профилактика гриппа. Нет подтверждения возникновения резистентности к лекарственному средству, ассоциированному с применением озельтамивира, в проведенных 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 гриппа типа А и В, выделенных у пациентов без экспозиции озельтамивиром, были обнаружены *in vitro* естественные мутации, ассоциированные с пониженной чувствительностью к озельтамивиру. Резистентные штаммы, отобранные при лечении озельтамивиром, были выделены у пациентов с нормальным и ослабленным иммунитетом. У пациентов с ослабленным иммунитетом и детей младшего возраста риск развития резистентности к озельтамивиру при лечении вируса был выше.

Было обнаружено, что резистентные к озельтамивиру вирусы, выделенные у пациентов, получавших лечение озельтамивиром, и резистентные к озельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа содержат мутации в нейраминидазах N1 и N2. Мутации резистентности имели тенденцию быть специфичными к вирусному подтипу. С 2007 года спорадически проявлялась

резистентность, возникающая естественным путем и ассоциированная с мутацией H275Y, в сезонных штаммах H1N1. Как оказалось, чувствительность к озельтамивир и распространенность таких вирусов изменяется 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 озельтамивир, при этом поступали спорадические сообщения о резистентности при применении препарата с целью лечения и профилактики.

## Фармакокинетика.

### Всасывание

После перорального приема озельтамивир фосфат (пропрепарат) 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 системное кровообращение в виде активного метаболита, менее 5% – в виде исходного препарата. Плазменные концентрации как пропрепарата, 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 объему внеклеточной жидкости организма. Поскольку активность нейраминидазы внеклеточная, озельтамивира карбоксилат достигает всех основных мест локализации гриппозной инфекции.

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

### Метаболизм

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

### Вывод

Всасываемый озельтамивир выводится главным образом (>90%) путем превращения в озельтамивир карбоксилат, который 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/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7,5 л/ч), что указывает на то, что дополнительно препарат выводится путем канальцевой секреции. С калом выводится менее 20% принимаемого перорально радиоактивно обозначенного препарата.

Фармакокинетика в специальных группах.

Дети от 1 года. Фармакокинетику озельтамивира изучали у детей от 1 до 16 лет в фармакокинетическом исследовании с однократным приемом препарата.

Фармакокинетика при многократном приеме изучалась у небольшого количества детей в клиническом исследовании эффективности. У детей младшего возраста выведение пропрепарата и активного метаболита происходило быстрее, чем у взрослых, что приводило к более низкой экспозиции, выраженной в мг/кг дозы. Прием препарата в дозе 2 мг/кг дает ту же экспозицию озельтамивира карбоксилата, которая достигается у взрослых после однократного приема 75 мг препарата (эквивалентно примерно 1 мг/кг). Фармакокинетика озельтамивира у детей и подростков в возрасте от 12 лет такая же, как и у взрослых.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста (65-78 лет) экспозиция активного метаболита в равновесном состоянии на 25-35% выше, чем у младших пациентов (<65 лет) при применении аналогичных доз озельтамивира. Период полувыведения препарата у лиц пожилого возраста подобен такому у младших пациентов. На основе экспозиции препарата и переносимости, нет необходимости в корректировке дозы пациентам пожилого возраста, кроме пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <60 мл/мин) (см. «Способ применения и дозы»).

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

Пациенты с нарушением функции 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. Способ применения и дозы).

Беременная женщина. Сводный популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что режим дозирования озельтамивира, описанный в разделе «Способ применения и дозы», приводит к меньшей экспозиции (в среднем 30% в течение всех триместров) активного метаболита у беременных женщин по сравнению с небеременными. Однако меньшая предполагаемая экспозиция остается выше ингибирующих концентраций (значение IC<sub>95</sub>) и диапазонов штаммов вируса гриппа на терапевтическом уровне. Кроме того, данные обсервационных исследований отражают пользу текущего режима дозирования для данной категории пациентов. Таким образом, не рекомендуется корректировать дозу для беременных женщин при лечении или профилактике гриппа (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Пациенты с ослабленным иммунитетом. Популяционные фармакокинетические анализы продемонстрировали, что применение озельтамивира взрослым и детям (<18 лет) с ослабленным иммунитетом (как указано в разделе «Способ применения и дозы») приводит к увеличению прогнозируемой экспозиции (приблизительно на 5-50%) активного метаболита по сравнению с пациентами. нормальным иммунитетом со сравнимым клиренсом креатинина. В связи с широким диапазоном безопасности активного метаболита пациентам с ослабленным иммунитетом корректировка дозы не требуется. Однако для пациентов с ослабленным иммунитетом и нарушениями функции почек дозу следует откорректировать в соответствии с рекомендациями, указанными в разделе «Способ применения и дозы». Анализ фармакокинетических и фармакодинамических данных двух исследований с участием пациентов с ослабленным иммунитетом показал отсутствие значимой дополнительной пользы от применения доз, превышающих стандартную дозу.

## **Показания**

### **Лечение гриппа**

Лекарственное средство Агриппа показано для взрослых и детей от 1 года, у которых имеются симптомы гриппа, во время циркуляции вируса гриппа. Эффективность была продемонстрирована, когда лечение было начато в течение 2 дней после первого появления симптомов.

### **Профилактика гриппа**

Профилактика гриппа у взрослых и детей от 1 года после контакта с лицом с клинически диагностированным гриппом во время циркуляции вируса гриппа. Соответствующее применение препарата Агриппа с целью профилактики

гриппа необходимо определять в каждом конкретном случае, учитывая обстоятельства и учитывая группу пациентов, нуждающихся в защите. В исключительных ситуациях (например, при разногласиях между циркулирующим вирусом гриппа и вирусом гриппа, против которого проводилась вакцинация, и во время пандемии) сезонную профилактику можно проводить у лиц в возрасте от 1 года.

Применение препарата Агриппа не заменяет вакцинацию против гриппа.

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

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к озельтамивир фосфата или к любому компоненту лекарственного средства.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

#### **Пробенецид**

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

#### **Амоксициллин**

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

#### **Выведение почками**

Клинически важное взаимодействие с другими лекарственными средствами, включающее конкуренцию за почечную канальцевую секрецию, маловероятно в связи с известными пределами безопасности большинства из этих средств, характеристиками элиминации активных метаболитов (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция) и объемом экскреции 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 или его основным метаболитом при одновременном назначении с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином, антацидными средствами (гидроксид магния и гидроксид алюминия, кальция карбонат), римантадином, варфарином (у пациентов ) не обнаружены.

В клинических исследованиях III фазы применения озельтамивира для лечения и профилактики гриппа озельтамивир назначали с общеупотребительными лекарственными средствами, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуазпидин) цин, доксициклин ), блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов (ранитидин, циметидин), бета-блокаторы (пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиоиды (кодеин), кортикостероиды, ингаляционные бронходилататоры, аналг. При применении озельтамивира вместе с перечисленными препаратами изменения профиля безопасности и частоты побочных реакций не зарегистрированы.

Механизм взаимодействия с пероральными контрацептивами отсутствует.

#### Особенности по применению

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

Применение озельтамивира не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение озельтамивира не должно влиять на оценку лиц по ежегодной вакцинации против гриппа. Защита против гриппа продолжается только при приеме озельтамивира. Озельтамивир следует применять для лечения и профилактики гриппа только при наличии надежных эпидемиологических данных, свидетельствующих о циркуляции вируса. Продемонстрировано, что



чувствительность циркулирующих штаммов вируса гриппа к озельтамивир имеет высокую вариабельность, поэтому врач должен учитывать самую свежую информацию относительно чувствительности к озельтамивир циркулирующих в настоящее время вирусов перед принятием решения о применении озельтамивира.

#### Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности

Во время послерегистрационного применения озельтамивира сообщалось 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 подозрение на их возникновение.

#### Тяжелые сопутствующие состояния

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

#### Пациенты с ослабленным иммунитетом

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

#### Заболевание сердца/дыхательной системы

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

#### Тяжелая почечная недостаточность

Коррекция дозы озельтамивира при применении для лечения и профилактики рекомендуется взрослым и подросткам (13-17 лет) с тяжелой почечной недостаточностью. Недостаточно клинических данных по применению детям от 1 года с почечной недостаточностью для рекомендаций по дозировке (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

#### Нейропсихические расстройства

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

применявших озельтамивир. По состоянию пациентов следует тщательно наблюдать для выявления изменений в поведении, а польза и риск продолжения лечения следует оценивать с осторожностью для каждого пациента (см. «Побочные реакции»).

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

#### Вспомогательные вещества

Натрия. Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной капсуле, то есть практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

#### Беременность

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

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

Исследования на животных не свидетельствуют о репродуктивной токсичности.

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

### Кормление грудью

У лактирующих крыс озельтамивир и активный метаболит проникают в грудное молоко. Существует очень ограниченная информация о детях, матери которых применяли озельтамивир в период лактации, и об экскреции озельтамивира в грудное молоко человека. Ограниченные данные показывают, что озельтамивир и его активный метаболит были обнаружены в грудном молоке, однако их уровни были низкими, что может привести к получению субтерапевтической дозы младенцами. Учитывая эти данные, а также патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа и состояние кормящей грудью, может быть рассмотрен вопрос о назначении озельтамивира при условии очевидной потенциальной пользы для кормящей женщины.

### Фертильность

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

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

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

## **Способ применения и дозы**

### Способ применения

Для перорального применения. Пациенты, которые не могут проглотить капсулу, могут получать соответствующие дозы в виде суспензии озельтамивира.

### Дозировка

Взрослые и подростки от 13 лет.

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

Для пациентов с ослабленным иммунитетом (взрослые и подростки (13-17 лет) с массой тела более 40 кг) рекомендован режим дозирования лекарственного

средства Агриппа – по 1 капсуле 75 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 дней (см. подраздел «Дозировка у особых» случаях).

Лечение следует начинать как можно раньше, в течение первых двух дней появления симптомов гриппа.

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

Профилактика при сезонной эпидемии гриппа. Рекомендованная доза для профилактики во время вспышки сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель (или до 12 недель для пациентов с ослабленным иммунитетом, см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

Дети от 1 до 12 лет

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

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

Лечение следует начинать как можно скорее, в течение первых двух дней появления симптомов гриппа.

Профилактика после контакта. Рекомендуемый режим дозировки препарата Агриппа – по 1 капсуле 75 мг 1 раз в сутки перорально в течение 10 дней детям в возрасте от 1 года с массой тела более 40 кг (в том числе детям с ослабленным иммунитетом), которые способны проглотить капсулу для профилактики после контакта с больным гриппом.

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

Дозировка в особых случаях

Пациенты с нарушениями функции печени

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

#### Пациенты с нарушениями функции почек

Лечение гриппа. Взрослым и подросткам (13-17 лет) с тяжелой или умеренной (клиренс креатинина  $\leq 60$  мл/мин) почечной недостаточностью препарат Агриппа, капсулы 75 мг не применять, поскольку требуется уменьшение дозы (в таких случаях применяют препараты озельтамивира в других лекарственных формах, например капсулы (30 мг или порошок для оральной суспензии). При клиренсе креатинина  $>60$  мл/мин рекомендуемая доза для лечения гриппа составляет 75 мг 2 раза в сутки.

Профилактика гриппа. Взрослым и подросткам (13-17 лет) с тяжелой или умеренной (клиренс креатинина  $\leq 60$  мл/мин) почечной недостаточностью препарат Агриппа, капсулы 75 мг не применять, поскольку требуется уменьшение дозы (в таких случаях применяют препараты озельтамивира в других лекарственных формах, например капсулы (30 мг или порошок для оральной суспензии). При клиренсе креатинина  $>60$  мл/мин рекомендуемая доза для профилактики гриппа составляет 75 мг 1 раз в сутки.

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

#### Пациенты пожилого возраста

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

#### Пациенты с ослабленным иммунитетом

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

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

#### Дети.

Имеющаяся информация по безопасности применения озельтамивира для лечения гриппа у детей от 1 года, полученная в процессе проспективных и ретроспективных исследований и наблюдений, а также данные эпидемиологической базы данных и послерегистрационного применения свидетельствуют, что профиль безопасности у детей от 1 года сравним с установленным профилем безопасности у взрослых.

Применяют детям от 1 года с массой тела более 40 кг, которые способны проглотить капсулу.

### **Передозировка**

Сообщения о передозировке озельтамивиром были получены во время клинических исследований и послерегистрационного применения препарата. В большинстве случаев передозировка о побочных реакциях не сообщалась.

Побочные реакции, о которых сообщалось при передозировке, по характеру и распределению подобны тем, что наблюдались при применении терапевтических доз озельтамивира (см. раздел «Побочные реакции»).

Специфический антидот неизвестен.

Дети. Чаще сообщалось о передозировке у детей, чем у взрослых и подростков. Следует проявлять осторожность при применении озельтамивира детям.

### **Побочные эффекты**

В целом профиль безопасности озельтамивира базируется на данных лечения гриппа у 6049 взрослых/подростков и 1473 детей, получавших озельтамивир или плацебо, и данных профилактики гриппа у 3990 взрослых/подростков и 253 детей, получавших озельтамивир или плацебо. Кроме того, 245 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 7 подростков и 39 детей) получали озельтамивир для лечения гриппа и 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей, 10 – в группе озельтамивира, 8 – в группе плацебо). гриппа.

У взрослых/подростков при приеме озельтамивира в исследованиях применения для лечения гриппа наиболее частыми побочными реакциями были тошнота и рвота, в исследованиях применения для профилактики гриппа – тошнота. О большинстве этих побочных реакций сообщалось в единичных случаях, они носили транзиторный характер и возникали обычно в первый-второй день лечения и самостоятельно исчезали через 1-2 дня. У детей наиболее часто нежелательным явлением была рвота. В большинстве случаев эти побочные реакции не приводили к отмене озельтамивира.

Во время послерегистрационного применения озельтамивира редко сообщалось о таких серьезных побочных реакциях: анафилактические и анафилактоидные реакции, расстройства со стороны печени (фульминантный гепатит, нарушения функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз нейропсихические расстройства (по нейропсихическим расстройствам см. раздел «Особенности применения»).

По частоте побочные реакции распределены следующим образом: 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 исходя из имеющихся данных). Побочные реакции отнесены к определенной категории по анализу объединенных данных клинических исследований.

#### Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

Частые побочные реакции, зарегистрированные в исследованиях применения озельтамивира для лечения и профилактики гриппа у взрослых и подростков и в послерегистрационном периоде при применении рекомендованной дозы (75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней для лечения и 75 мг 1 раз в сутки в течение до 6 недель для профилактики), приведено ниже.

Профиль безопасности, зафиксированный у пациентов, получавших озельтамивир в рекомендованных дозах для профилактики (75 мг 1 раз в сутки в течение до 6 недель), был похож на наблюдавшийся в исследованиях лечения, несмотря на большую продолжительность исследований в целях 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 анафилактоидные реакции.

Со стороны психики: редко – ажитация, патологическое поведение, тревожность, спутанность сознания, бред, делирий, галлюцинации, ночные кошмары, самоповреждение.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – бессонница; нечасто – нарушение сознания, судороги.

Со стороны органов зрения: редко – нарушение зрения.

Со стороны сердца: редко – 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 гепатобилиарной системы: редко – повышение уровня печеночных ферментов; редко – фульминантный гепатит, печеночная недостаточность, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – дерматит, сыпь, экзема, крапивница; редко – ангионевротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; частота неизвестна – аллергия, отек лица.

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

#### Лечение и профилактика гриппа у детей

В общей сложности 1473 ребенка (включая здоровых детей 1-12 лет и детей с астмой 6-12 лет) приняли участие в клинических исследованиях озельтамивира для лечения гриппа. Среди них 851 ребенок получал лечение суспензией озельтамивира. В общей сложности 158 детей получали рекомендованную дозу озельтамивира 1 раз в сутки в исследованиях профилактики после применения 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).

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

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, выделение из глаз и боль).



Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: часто – боль в ушах; нечасто – нарушение со стороны барабанной перепонки.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель, заложенность носа; часто – ринорея; частота неизвестна – астма (включая обострение), 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: редко – дерматит (включая аллергический и атопический дерматит).

Описание отдельных побочных реакций

Психические и неврологические нарушения

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

У больных гриппом при применении озельтамивира в послерегистрационном периоде также были зафиксированы случаи судорог и делирия (включая такие симптомы, как изменение уровня сознания, спутанность сознания, неадекватное поведение, бред, галлюцинации, ажитация, тревога, ночные кошмары) к случайному самоповреждению или летальному исходу. Указанные явления были зафиксированы в основном у детей и подростков и часто имели внезапное начало и быстрое завершение. Неизвестно, связаны ли психоневрологические нарушения с применением озельтамивира, поскольку психоневрологические расстройства также были зарегистрированы у больных гриппом, которые не применяли этот препарат.

Гепатобилиарные нарушения

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

Дополнительная информация об отдельных группах пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с хроническими заболеваниями сердца и/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 пациентов с факторами риска был качественно похож на наблюдавшийся у здоровых взрослых/подростков.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

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

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

Дети с бронхиальной астмой

В целом профиль побочных реакций у детей с бронхиальной астмой был качественно схожим с наблюдавшимся у здоровых в отношении других заболеваний детей.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях. Обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности препарата следует сообщать по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

### **Срок годности**

6 лет.

### **Условия хранения**

Лекарственное средство не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 твердых капсул в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

Балканфарма-Дупница АО.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Ул. Самоковское шоссе 3, Дупница, 2600, Болгария.