

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от « ____ » _____ 20__ г.

№ _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энфлувир, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 12 мг/мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Осельтамивира фосфат

2.2 Качественный и количественный состав

1 г порошка содержит

активное вещество - осельтамивира фосфат 15.760 мг (в пересчете на осельтамивир 12.000)

1 мл готовой суспензии содержит

активное вещество - осельтамивир 12 мг (концентрация 1,2 %).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, натрия бензоат, натрия дигидроцитрат, натрия цитрат, натрия сахаринат.

1 мл препарата содержит сорбитола 345,84 мг, натрия бензоата 1,0 мг, натрия дигидроцитрата 15,333 мг, натрия цитрата 6,670 мг, натрия сахарината 0,4 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Порошок гранулированный, желтовато - белого цвета.

Полученная суспензия должна быть от белого до светло-желтого цвета, с запахом банана и персика.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение гриппа

Энфлувир показан взрослым и детям, в том числе доношенным новорожденным, с наличием симптомов, типичных для гриппа, в период циркуляции вируса гриппа в обществе. Эффективность была доказана в случае начала терапии в течение двух суток от начала появления симптомов гриппа.

Профилактика гриппа

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

- Надлежащее применение препарата Энфлувир для профилактики гриппа должно определяться в каждом конкретном случае в зависимости от обстоятельств и группы

пациентов, которой требуется защита. В исключительных случаях (например, в случае несоответствия между циркулирующим штаммом вируса и штаммом, содержащимся в вакцине, а также в период пандемии) может быть рассмотрена возможность сезонной профилактики у лиц в возрасте от одного года и старше.

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

Препарат Энфлувир не заменяет вакцинацию против гриппа.

Применение противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа должно базироваться на официальных рекомендациях. Решение о применении противовирусных средств для лечения и профилактики следует принимать с учетом характеристик циркулирующих вирусов гриппа, доступной информации о чувствительности вирусов гриппа к лекарственным средствам в каждом сезоне, влияния заболевания в различных географических регионах и группы пациентов (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Суспензия Энфлувир и капсулы Энфлувир являются биоэквивалентными препаратами. Взрослые, подростки или дети (> 40 кг), способные проглотить капсулы, могут принимать препарат в виде капсул Энфлувир.

Лечение гриппа

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

Взрослые и подростки (от 13 до 17 лет)

Рекомендуемая доза для взрослых и подростков в возрасте от 13 лет и старше составляет по 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней или по одной капсуле 30 мг и 45 мг (или 10 дней для пациентов с ослабленным иммунитетом). Взрослые и подростки в возрасте от 13 лет и старше, у которых имеются трудности с проглатыванием капсул, могут перейти на прием Энфлувира в виде суспензии для приема внутрь в дозе 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

Дети

Дети от 1 года и старше

Для лечения младенцев и детей от 1 года и старше рекомендуется применять следующие режимы дозирования в зависимости от веса ребенка:

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 5 дней	Рекомендуемая доза в течение 10 дней (пациенты с ослабленным иммунитетом*)	Количество пероральной суспензии на прием
10-15 кг	30 мг два раза в сутки	30 мг два раза в сутки	
> 15 - 23 кг	45 мг два раза в сутки	45 мг два раза в сутки	
> 23 - 40 кг	60 мг два раза в сутки	60 мг два раза в сутки	
> 40 кг	75 мг два раза в сутки	75 г два раза в сутки	

* Рекомендуемая продолжительность для пациентов с ослабленным иммунитетом (≥ 1 года) составляет 10 дней. Дополнительную информацию см. в разделе «Особые группы пациентов, пациенты с ослабленным иммунитетом».

В качестве альтернативы суспензии Энфлувир можно применять Энфлувир в виде твердых желатиновых капсул в дозах 30 г и 45 мг.

Детям, не имеющим трудности с проглатыванием, и вес которых превышает 40 кг, в

качестве альтернативы суспензии Энфлувир можно применять при лечении препарат в виде капсул в дозе 75 мг или по одной капсуле 30 мг и 45 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

Младенцы в возрасте до 1 года

Для младенцев младше 12 месяцев рекомендуемая доза препарата составляет 3 мг/кг два раза в сутки. Данная рекомендация по дозировке основана на ограниченных фармакокинетических данных. Согласно этим данным, у большинства пациентов грудного возраста до 12 месяцев, получавших рекомендованную дозу лечения, экспозиция препарата в плазме крови аналогична клинически продемонстрированной экспозиции у детей старшего возраста и взрослых (см. раздел 5.2).

Таблица дозировок осельтамивира для детей в возрасте до 1 года: 3 мг/кг два раза в сутки

Масса тела*	Рекомендуемая доза в течение 5 дней	Рекомендуемая доза в течение 10 дней** (пациенты с ослабленным иммунитетом)	Количество пероральной суспензии на прием	Объем дозатора для применения
3 кг	9 мг два раза в сутки	9 мг два раза в сутки		
3,5 кг	10,5 мг два раза в сутки	10,5 мг два раза в сутки		
4 кг	12 мг два раза в сутки	12 мг два раза в сутки		
4,5 кг	13,5 мг два раза в сутки	13,5 мг два раза в сутки		
5 кг	15 мг два раза в сутки	15 мг два раза в сутки		
5,5 кг	16,5 мг два раза в сутки	16,5 мг два раза в сутки		
6 кг	18 мг два раза в сутки	18 мг два раза в сутки		
> 6 – 7 кг	21 мг два раза в сутки	21 мг два раза в сутки		
> 7 – 8 кг	24 мг два раза в сутки	24 мг два раза в сутки		
> 8 – 9 кг	27 мг два раза в сутки	27 мг два раза в сутки		
> 9 – 10 кг	30 мг два раза в сутки	30 мг два раза в сутки		

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

**Рекомендуемая продолжительность лечения для младенцев (0-12 месяцев) с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней. Дополнительную информацию см. в разделе «Особые группы пациентов, пациенты с ослабленным иммунитетом». Решение о назначении Энфлувира младенцам младше 1 года должен принимать врач, учитывая возможные риски после тщательной оценки потенциальной пользы.

Рекомендации, приведенные выше, не применимы для недоношенных младенцев

(возраст после зачатия <36 недель).

Для данной популяции пациентов отсутствует достаточный объем данных, учитывая, что таким детям может потребоваться иной режим дозирования по причине несовершенства физиологических функций.

Профилактика

Постконтактная профилактика

Взрослые и подростки в возрасте от 13 до 17 лет

Рекомендуемая доза Энфлувира для профилактики гриппа после тесного контакта с инфицированным человеком составляет по 75 мг или по одной капсуле 30 мг и 45 мг один раз в сутки в течение 10 дней. Лечение должно начаться в течение первых 2 дней после тесного контакта с инфицированным человеком. Защитное действие продолжается до тех пор, пока принимается препарат.

Взрослые и подростки от 13 лет и старше, имеющие трудности с проглатыванием капсул, могут применять дозу 75 мг в виде суспензии Энфлувира один раз в сутки в течение 10 дней.

Младенцы и дети в возрасте 1 года и старше

В качестве альтернативы суспензии Энфлувир при лечении можно применять препарат в виде капсул в дозах 75 мг, 30 мг и 45 мг.

Рекомендуемая доза Энфлувира для постконтактной профилактики составляет

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение 10 дней	Пациенты с ослабленным иммунитетом Рекомендуемая доза в течение 10 дней	Количество пероральной суспензии на прием
10-15 кг	30 мг один раз в сутки	30 мг один раз в сутки	
> 15 - 23 кг	45 мг один раз в сутки	45 мг один раз в сутки	
> 23 - 40 кг	60 мг один раз в сутки	60 мг один раз в сутки	
> 40 кг	75 мг один раз в сутки	75 мг один раз в сутки	

В качестве альтернативы суспензии Энфлувира дети весом более 40 кг, не имеющие трудности с проглатыванием капсул, могут использовать при лечении капсулы в дозе 75 мг или по одной капсуле 30 мг и 45 мг один раз в сутки в течение 10 дней.

Младенцы в возрасте до 1 года

Рекомендуемая профилактическая доза у детей в возрасте до 1 года во время вспышки гриппа составляет половину суточной дозы, используемой для лечения гриппа.

Рекомендации по дозированию основаны на клинических данных, полученных у младенцев в возрасте 0-12 месяцев, детей старше 1 года и взрослых, согласно которым профилактическая доза, эквивалентная половине суточной дозы, используемой для лечения гриппа, является клинически эффективной для профилактики гриппа.

Для младенцев в возрасте 0-12 месяцев рекомендуется следующий профилактический режим дозирования, из расчета массы тела ребенка:

Таблица дозировок осельтамивира для детей в возрасте до одного года: 3 мг/кг один раз в сутки.

Масса тела*	Рекомендуемая доза в течение 10 дней	Пациенты с ослабленным иммунитетом Рекомендуемая доза	Количество пероральной суспензии на прием	Объем дозатора для применения
--------------------	---	---	--	--------------------------------------

		в течение 10 дней		
3 кг	9 мг один раз в сутки	9 мг один раз в сутки		
3,5 кг	10,5 мг один раз в сутки	10,5 мг один раз в сутки		
4 кг	12 мг один раз в сутки	12 мг один раз в сутки		
4,5 кг	13,5 мг один раз в сутки	13,5 мг один раз в сутки		
5 кг	15 мг один раз в сутки	15 мг один раз в сутки		
5,5 кг	16,5 мг один раз в сутки	16,5 мг один раз в сутки		
6 кг	18 мг один раз в сутки	18 мг один раз в сутки		
> 6 – 7 кг	21 мг один раз в сутки	21 мг один раз в сутки		
> 7 – 8 кг	24 мг один раз в сутки	24 мг один раз в сутки		
> 8 – 9 кг	27 мг один раз в сутки	27 мг один раз в сутки		
> 9 – 10 кг	30 мг один раз в сутки	30 мг один раз в сутки		

* Настоящая таблица не содержит всех возможных вариантов массы тела пациентов данной популяции.

Решение о назначении Энфлувира младенцам в возрасте до 1 года должен принимать врач, учитывая возможные риски после тщательной оценки потенциальной пользы.

Рекомендации, приведенные выше, не применимы для недоношенных младенцев (возраст после зачатия <36 недель). Для данной популяции пациентов отсутствует достаточный объем данных, учитывая, что таким детям может потребоваться иной режим дозирования по причине несовершенства физиологических функций.

Профилактика во время эпидемии гриппа в обществе

Профилактика во время эпидемии гриппа у детей младше 12 лет не изучалась. Рекомендуемая доза для взрослых и подростков для профилактики гриппа во время вспышки в сообществе составляет 75 мг осельтамивира один раз в сутки в течение 6 недель (или до 12 недель у пациентов с ослабленным иммунитетом).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Лечение гриппа

У взрослых и подростков (13-17 лет), у которых клиренс креатинина составляет более 60 мл/мин, коррекция дозы не требуется, можно принимать препарат в дозе 75 мг два раза в сутки.

У взрослых и подростков (13-17 лет) с почечной недостаточности средней или тяжелой степени тяжести требуется коррекция дозы. В следующей таблице приведены рекомендации по коррекции дозы у данных пациентов.

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза (лечение)
> 60 (мл/мин)	75 мг два раза в сутки
> 30-60 (мл/мин)	30 мг (суспензия или капсулы) два раза в сутки
> 10-30 (мл/мин)	30 мг (суспензия или капсулы) один раз в сутки

≤10 (мл/мин)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)
Пациенты на гемодиализе	30 мг после каждого сеанса гемодиализа
Пациенты на перитонеальном диализе*	30 мг (суспензия или капсулы) однократно

* Данные получены в исследованиях с участием пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД); ожидается, что клиренс осельтамивира карбоксилата повышается при использовании режима автоматического перитонеального диализа (АПД). Режим терапии может быть переключен с ХАПД на АПД, если это необходимо по мнению нефролога

Профилактика гриппа

У взрослых и подростков (13-17 лет), у которых клиренс креатинина составляет более 60 мл/мин, коррекция дозы не требуется, можно принимать препарат в дозе 75 мг один раз в сутки.

У взрослых и подростков (13-17 лет) с почечной недостаточности средней или тяжелой степени тяжести требуется коррекция дозы. В следующей таблице приведены рекомендации по коррекции дозы у данных пациентов.

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза для профилактики
> 60 (мл/мин)	75 мг один раз в сутки
> 30-60 (мл/мин)	30 мг (суспензия или капсулы) один раз в сутки
> 10-30 (мл/мин)	30 мг (суспензия или капсулы) через сутки
≤10 (мл/мин)	Не рекомендуется (данные отсутствуют)
Пациенты на гемодиализе	30 мг после каждого второго сеанса гемодиализа
Пациенты на перитонеальном диализе*	30 мг (суспензия или капсулы) один раз в неделю

* Данные получены в исследованиях с участием пациентов, находящихся на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД); ожидается, что клиренс осельтамивира карбоксилата повышается при использовании режима автоматического перитонеального диализа (АПД). Режим терапии может быть переключен с ХАПД на АПД, если это необходимо по мнению нефролога.

Существует недостаточно клинических данных по применению препарата у детей младше 12 лет с почечной недостаточностью. Рекомендации по дозированию у данной группы пациентов отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы препарата при лечении и профилактике гриппа у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.2). Исследования с участием пациентов детского возраста с печеночной недостаточностью не проводились.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Энфлувир у детей младше 1 года не установлена (см. раздел 5.2). **Энфлувир может применяться только временно, во время вспышки пандемии по рекомендации врача или при лечении гриппа у детей младше 1 года под наблюдением врача.** В любых других случаях препарат Энфлувир у детей младше 1 года применять не следует (см. раздел 5.3).

Пациенты пожилого возраста

При отсутствии признаков умеренной или почечной недостаточности у пожилых пациентов при лечении или профилактики гриппа коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Лечение: рекомендуемая продолжительность лечения гриппа для пациентов с ослабленным иммунитетом составляет 10 дней (см. разделы 4.4, 4.8, 5.1). Коррекция дозы не требуется. Лечение следует начинать как можно раньше, в течение первых двух дней после появления симптомов гриппа.

Сезонная профилактика: у пациентов с ослабленным иммунитетом оценивалась долговременная сезонная профилактика продолжительностью до 12 недель (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.1). **Способ применения**

Для приема внутрь.

Энфлувир можно принимать в независимости от приема пищи (см. раздел 5.2). Прием Энфлувира с приемом пищи у некоторых пациентов может способствовать улучшению переносимости препарата.

В коробку упакован шприц для пероральной суспензии. Для правильного дозирования количества дозы следует вводить с помощью шприца.

Рекомендуется использовать суспензию, приготовленную в аптеке фармацевтом перед выдачей пациенту (см. раздел 6.6).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к осельтамивиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Энфлувир эффективен только в отношении заболевания, вызванного вирусами гриппа А и В (см. раздел 5.1).

Применение препарата Энфлувир не является заменой вакцинации против гриппа. Использование препарата Энфлувир не должно влиять на оценку пациентов при проведении ежегодной вакцинации против гриппа. Защита от гриппа длится только до тех пор, пока применяется препарат Энфлувир. Препарат следует использовать только для лечения и профилактики гриппа и только в случае, если достоверные эпидемиологические данные указывают на то, что вирус гриппа циркулирует в общей популяции.

Психоневрологические нарушения

Сообщалось о психоневрологических нарушениях, таких как судороги и бред, у пациентов, получавших лечение осельтамивиром, особенно у детей и подростков. В редких случаях эти явления приводили к случайным травмам. Роль осельтамивира в развитии указанных состояний неизвестна. Также сообщалось о психоневрологических нарушениях у пациентов с гриппом, не принимавших осельтамивир (см. раздел 4.8). В трех крупномасштабных эпидемиологических исследованиях было доказано, что у пациентов с гриппом, не получавших противовирусную терапию, риск развития психоневрологических нарушений не выше, чем у пациентов с гриппом, принимавших осельтамивир. Пациенты, особенно дети и подростки, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет изменений в поведении.

Тяжелые сопутствующие заболевания

Данные о безопасности и эффективности применения осельтамивира у пациентов с достаточно тяжелым сопутствующим заболеванием или нестабильным состоянием, предполагающим госпитализацию, отсутствуют.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

Эффективность осельтамивира при лечении или профилактике гриппа у пациентов с ослабленным иммунитетом отчетливо не установлена (см. раздел 5.1).

Заболевания сердца и органов дыхания

Эффективность осельтамивира при лечении или профилактике гриппа у пациентов с хроническими заболеваниями сердца и/или органов дыхания не установлена. В данной

популяции пациентов частота возникновения осложнений была сопоставима с таковой в группе лечения осельтамивиром и в группе плацебо (см. пункт 5.1).

Дети

Данные для определения дозы у недоношенных детей (постконцептуальный возраст* <36 недель) отсутствуют.

* Время между первым днем последней нормальной менструации и днем оценки, гестационный возраст плюс постнатальный возраст.

Тяжелая почечная недостаточность

У взрослых пациентов и подростков (13-17 лет) с тяжелой степенью почечной недостаточности при лечении и профилактике гриппа рекомендуется коррекция дозы. Клинических данных для коррекции дозы у младенцев и детей (в возрасте от 1 года и старше) с почечной недостаточностью недостаточно, поэтому определить режим дозирования для данной категории пациентов не представляется возможным (см. пункты 4.2 и 5.2).

Особая информация о вспомогательных веществах

Сорбитол

Препарат Энфлувир порошок для приготовления суспензии для приема внутрь содержит 25,713 г *сорбита*. При приеме два раза в сутки каждая доза, содержащая 45 мг осельтамивира, содержит в общей сложности 2,6 г сорбита. Это количество превышает максимальную норму сорбита для пациентов с генетической непереносимостью фруктозы. Пациенты с редкой генетической проблемой непереносимостью фруктозы не должны применять данный препарат.

Сорбит может оказывать легкое слабительное действие.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) *натрия* в разовой дозе, т.е практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

По данным фармакологических и фармакокинетических исследований, клинически значимые лекарственные взаимодействия с осельтамивира фосфатом маловероятны.

Осельтамивира фосфат интенсивно преобразуется преимущественно печеночными эстеразами в активный метаболит. О лекарственных взаимодействиях, включая конкуренцию за эстеразу, в литературе не сообщалось. Низкая степень связывания осельтамивира и его активного метаболита с белками сыворотки крови не дают оснований предполагать наличие клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Исследования *in vitro* показали, что ни осельтамивир, ни активный метаболит не являются хорошим субстратом для микросомальных ферментов цитохрома P450 и глюкуронилтрансферазы (см. раздел 5.2). Какие-либо доказательства взаимодействия с пероральными контрацептивами отсутствуют.

Почечная элиминация

Маловероятны клинически значимые межлекарственные взаимодействия, связанные с конкуренцией за канальцевую секрецию, принимая во внимание резерв безопасности для большинства аналогичных препаратов, пути выведения активного метаболита осельтамивира (клубочковая фильтрация и анионная канальцевая секреция), а также выводящую способность каждого из путей.

Пробенецид

Коррекции дозы при одновременном применении с пробенецидом у пациентов с ненарушенной функцией почек не требуется. Одновременное применение с пробенецидом, мощным ингибитором анионной канальцевой секреции в почках,

приводит к примерно 2-кратному увеличению экспозиции активного метаболита осельтамивира.

Амоксициллин

Одновременный прием с амоксициллином не изменяет плазменные уровни обоих веществ, что связано со слабой конкуренцией на анионной канальцевой секреции.

Дополнительная информация

Не обнаружено фармакокинетических взаимодействий между осельтамивиром или его основным метаболитом при одновременном приеме с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином, антацидными средствами (магния и алюминия гидроксид, кальция карбонат), римантадином или варфарином.

В клинических исследованиях III фазы лечения и профилактики осельтамивиром, ингибиторы АКФ (эналаприл, каптоприл), тиазидные диуретики (бендрофлуазид), антибиотики (пенициллин, цефалоспорин, азитромицин, эритромицин, доксициклин), блокаторы H₂-рецепторов (ранитидин, циметидин), бета-блокаторы (ранитидин), вводили с часто применяемыми препаратами, такими как пропранолол), ксантины (теофиллин), симпатомиметики (псевдоэфедрин), опиоиды (кодеин), кортикостероиды, ингаляционные бронхолитики и анальгетики (аспирин, ибупрофен и парацетамол). В результате одновременного приема осельтамивира с данными лекарственными препаратами изменений в профиле нежелательных явлений или их частоте не наблюдалось.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении осельтамивира у пациентов, принимающих препараты с узким терапевтическим диапазоном (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Дополнительная информация, связанная с особыми группами населения

Специальных исследований взаимодействия в особых популяциях не проводилось.

Педиатрическая популяция:

Специальных исследований взаимодействия у пациентов детского возраста не проводилось.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородного возраста /Контрацепция

Рекомендации по применению препарата у женщин с детородного возраста и женщин, использующих меры контрацепции отсутствуют.

Беременность

Хотя контролируемые клинические исследования применения осельтамивира у беременных женщин не проводились, имеются ограниченные данные, полученные из постмаркетинговых и ретроспективных отчетов о наблюдении. Эти данные в сочетании с результатами исследований на животных не указывают на прямые или косвенные нежелательные эффекты на течение беременности/ эмбрионального/внутриутробного или постнатального развития (см. раздел 5.3). Применение Энфлувира у беременных женщин возможно только после тщательной оценки имеющейся информации о безопасности, патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа и текущего состояния беременной женщины.

Энфлувир не следует применять у беременных женщин, за исключением случаев, когда потенциальная польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Исследования на животных показывают, что осельтамивир выделяется с молоком матери. Имеется очень ограниченная информация о выведении осельтамивира в грудное молоко. Ограниченные данные показывают, что осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко, создавая субтерапевтические концентрации в крови младенца. При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать имеющиеся сопутствующие

заболевания и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа. В период грудного вскармливания осельтамивир применяют только в случае, если явные ожидаемые преимущества лечения для кормящей матери превышают риски для ребенка.

Фертильность

В доклинических исследованиях влияние на показатели фертильности, репродуктивности и оценки спермы при введении осельтамивира не обнаружено. Доклинические данные не указывают на влияние препарата на фертильность мужчин или женщин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Энфлувир не влияет на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности осельтамивира основан на данных 6049 взрослых пациентов/подростков и 1473 детей, получавших осельтамивир или плацебо при лечении гриппа, а также 3990 взрослых пациентов/подростков и 253 детей, получавших препарат или плацебо при лечении гриппа.

У взрослых пациентов/подростков наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в ходе клинических исследований лечения гриппа были тошнота и рвота, а в ходе исследований профилактики - тошнота. Большинство указанных НР были зарегистрированы однократно в первый или второй день терапии и спонтанно разрешались в течение последующих 1-2 дней. У детей наиболее частой НР была рвота. У большинства пациентов данные НР не приводили к отмене терапии препаратом.

Серьезные НР, перечисленные ниже, редко отмечались в пострегистрационный период: анафилактические и анафилактоидные реакции, нарушения со стороны печени (фульминантный гепатит, нарушение функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, желудочно-кишечное кровотечение и нарушения со стороны нервной системы и психики (см. раздел 4.4).

Табличный список побочных реакций

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq$ от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Соответствующая категория присваивается нежелательным реакциям на основании объединенного анализа клинических исследований. В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Лечение и профилактика гриппа у взрослых и подростков

В таблице 1 представлены наиболее частые НР, наблюдавшиеся при приеме рекомендованной дозы препарата в исследованиях по профилактике и лечению гриппа у взрослых и подростков (75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней для лечения и 75 мг 1 раз в сутки до 6 недель для профилактики).

В исследованиях по профилактике гриппа профиль безопасности у пациентов,

получавших рекомендованную дозу осельтамивира (75 мг 1 раз в сутки до 6 недель), качественно не отличался от такового в исследованиях по лечению гриппа, несмотря на более длительный прием препарата.

Таблица 1: Нежелательные реакции в исследованиях, изучавших осельтамивир для лечения или профилактики у взрослых и подростков или в рамках постмаркетингового наблюдения

Класс системы органов	Нежелательные реакции согласно частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Бронхит, простой герпес, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакция гиперчувствительности	Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
Психические нарушения				Ажитация, аномальное поведение, беспокойство, спутанность сознания, бред, галлюцинации, кошмары, самоповреждения
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Бессонница	Изменение сознания, судороги	
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушения зрения
Нарушения со стороны сердца			Аритмия	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, боль в горле, ринорея		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота, боль в животе (включая боль в верхней части живота), диспепсия		Желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» ферментов	Фульминантный гепатит, печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Экзема, дерматит, сыпь, крапивница	Ангioneвротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль, головокружение (включая вертиго), утомляемость, лихорадка, боль в конечностях		

Лечение и профилактика гриппа у детей

В клинических исследованиях применения осельтамивира при лечении гриппа приняли участие 1473 ребенка (включая здоровых детей без сопутствующих заболеваний в возрасте от 1 до 12 лет и детей с астмой в возрасте от 6 до 12 лет). Из них 851 ребенок получал терапию осельтамивиром в виде суспензии. В общей сложности 158 детей получали рекомендованную дозу осельтамивира 1 раз в сутки в исследованиях постконтактной профилактики в домашних условиях (n=99), в 6-недельных исследованиях сезонной профилактики (n=49) и 12-недельных исследованиях сезонной профилактики у пациентов с ослабленным иммунитетом (n=10).

В таблице ниже представлены наиболее частые НР, о которых сообщалось в ходе клинических исследований с участием детей.

Таблица 2. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований по профилактике и лечению гриппа осельтамивиром у детей (доза от 30 мг до 75 мг в зависимости от возраста/веса)

Класс систем органов (КСО)	Нежелательные реакции согласно частоте выявления			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Средний отит		
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения		Конъюнктивит (включая покраснение глаз, выделения и боль)		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Боль в ухе	Нарушения со стороны барабанной перепонки	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, заложенность носа	Ринорея		
Желудочно-кишечные нарушения	Рвота	Боль в животе (включая боль в верхней части живота), диспепсия, тошнота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Дерматит (включая аллергический и атопический дерматит)	

Описание некоторых нежелательных реакций

Нарушения со стороны нервной системы и психики

Грипп может ассоциироваться с различными неврологическими симптомами и изменениями поведения, включая такие симптомы, как галлюцинации, делирий и аномальное поведение, в некоторых случаях приводящие к летальному исходу. Данные явления могут возникать как на фоне развития энцефалопатии или энцефалита, так и отдельно, без явного тяжелого заболевания.

В пострегистрационный период у пациентов, получавших осельтамивир для лечения гриппа, отмечались судороги и делирий (включая нарушение сознания, спутанность сознания, аномальное поведение, бред, галлюцинации, беспокойство, тревожность, ночные кошмары). В редких случаях НР сопровождалась нанесением себе увечий или приводили к летальному исходу. Данные явления были зарегистрированы, в основном,

среди детей и подростков, часто имели внезапное начало и быстрое разрешение. Роль осельтамивира в развитии данных явлений неизвестна. Указанные психоневрологические нарушения также были зарегистрированы у пациентов с гриппом, не получавших осельтамивир.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, включая гепатит и повышение активности печеночных ферментов, отмечались у пациентов с гриппоподобным заболеванием. Указанные явления также включали фульминантный гепатит/печеночную недостаточность.

Особые группы пациентов

Дети (младенцы до 1 года)

В двух исследованиях фармакокинетики, фармакодинамики и профиля безопасности осельтамивира, в которых принимали участие 124 детей в возрасте до 1 года с гриппом, профиль безопасности препарата был сопоставим в различных возрастных группах. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями при этом были рвота, диарея и пеленочный дерматит. Данных по недоношенным детям недостаточно.

Данные о безопасности применения осельтамивира при лечении у детей в возрасте до 1 года получены в результате проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований (включали более 2400 детей данного возраста), изучения эпидемиологических баз данных и опыта пострегистрационного наблюдения. Профиль безопасности у детей до 1 года сопоставим с известным профилем безопасности у детей в возрасте 1 года и старше.

Пациенты с ослабленным иммунитетом

В ходе 12-недельного исследования профилактики гриппа у 475 пациентов с ослабленным иммунитетом (включая 18 детей в возрасте от 1 до 12 лет и старше) профиль безопасности в группе осельтамивира (238 пациентов) был сопоставим с профилем безопасности ранее наблюдавшимся в других клинических исследованиях по профилактике.

Дети с бронхиальной астмой

Профиль нежелательных реакций у детей с бронхиальной астмой был сопоставим с таковым у детей без сопутствующих заболеваний.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Большинство случаев передозировки, о которых сообщалось в ходе клинических исследований и в период пострегистрационного применения осельтамивира не сопровождалось какими-либо нежелательными явлениями.

Нежелательные реакции в случаях передозировки были аналогичны и сопоставимы по частоте возникновения с нежелательными реакциями, наблюдавшимися при применении препарата в терапевтических дозах, указанными в разделе 4.8.

Специфический антидот неизвестен.

Передозировка у детей

У детей случаи передозировки наблюдались более часто, чем у взрослых и подростков. Необходимо соблюдать особую осторожность при приготовлении пероральной суспензии Энфлувир и при применении препарата у детей.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные средства прямого действия. Ингибиторы нейраминидазы. Осельтамивир.

Код АТХ J05AH02

Механизм действия

Осельтамивира фосфат является производным активного метаболита (осельтамивира карбоксилата). Активный метаболит является селективным ингибитором ферментов нейраминидазы вируса гриппа, представляющие собой гликопротеины, находящиеся на поверхности вириона. Активность вирусного фермента нейраминидазы важна для освобождения образованных вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшего распространения вируса в организме.

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

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

Значение медианы ингибирующей концентрации (IC₅₀) осельтамивира в отношении фермента нейраминидазы для клинически изолированного гриппа А колебалось от 0.1 нМ до 1.3 нМ, для гриппа В было 2.6 нМ. В опубликованных результатах исследований сообщалось о более высоких значениях IC₅₀ для гриппа В – вплоть до 8.5 нМ.

Клинические исследования

Лечение гриппозной инфекции

Показания к применению основаны на клинических исследованиях гриппа естественного происхождения, в которых преобладающей инфекцией был грипп А.

Осельтамивир эффективен только в отношении заболеваний, вызванных вирусом гриппа.

Поэтому данные статистического анализа представлены только для пациентов, инфицированных вирусом гриппа. В исследуемой популяции, включающей пациентов с положительными и отрицательными результатами обратной-транскриптазной полимеразной цепной реакции на РНК вируса гриппа (ИТТ), первичная эффективность снижалась пропорционально числу пациентов с отрицательным результатом определения вируса гриппа. Во всей популяции, получавшей лечение, инфицирование вирусом гриппа подтверждено у 67% (от 46% до 74%) рекрутированных пациентов. Из пациентов старшего возраста наличие вируса гриппа было лабораторно подтверждено у 64%, из всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью и/или респираторными заболеваниями наличие вируса гриппа было лабораторно подтверждено у 62%. Во все клинические исследования III фазы были включены пациенты только в период циркуляции вируса гриппа в данном регионе.

Взрослые и подростки в возрасте 13 лет и старше

В исследования были включены пациенты, которые сообщали о симптомах заболевания в последние 36 часов, с лихорадкой ≥ 37.8 °C, сопровождающейся хотя бы

одним респираторным симптомом (кашель, назальные симптомы, боль в горле) и, хотя бы одним системным симптомом (боль в мышцах, озноб/потливость, недомогание, слабость или головная боль). В объединенном анализе всех взрослых и подростков, с положительным результатом определения вируса гриппа ($n=2413$), получавших осельтамивир в дозе 75 мг два раза в день в течение 5 дней наблюдалось укорочение средней продолжительности заболевания на один день по сравнению с группой плацебо, с 5.2 дня (95% ДИ 4.9-5.5 дня) до 4.2 дня (95% ДИ 4.0-4.4 дня; $p \leq 0.0001$).

Доля пациентов, у которых возникли осложнения со стороны нижних дыхательных путей, требующие лечения антибактериальными препаратами (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 группах пациентов с высоким риском

Средняя продолжительность гриппа у пожилых пациентов (≥ 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, существенно не уменьшилась. В группе лечения осельтамивиром продолжительность лихорадки уменьшилась на один день. У пожилых пациентов, с положительным результатом определения вируса гриппа, под действием осельтамивира существенно уменьшилась частота 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 пациентов с положительным результатом определения вируса гриппа, 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 у беременных

Контролируемые клинические исследования применения осельтамивира в период беременности не проводились, однако, имеется доказательство преимуществ данного режима дозирования у данной популяции пациентов, основанное на данных пострегистрационного опыта и ретроспективных наблюдательных исследований, демонстрирующих более низкие показатели заболеваемости/смертности. Результаты фармакокинетического анализа указывают на низкую экспозицию активного метаболита, однако коррекция дозы препарата при лечении или профилактике гриппа во время беременности не рекомендуется.

Лечение гриппа у детей

В исследовании с участием детей без сопутствующих заболеваний (65% положительных в отношении гриппозной инфекции) в возрасте 1-12 лет (средний возраст 5.3 года), с высокой температурой (≥ 37.8 °C), кашлем или насморком, 67% инфицированных пациентов были заражены вирусом гриппа типа А, 33% – вирусом гриппа типа В. Лечение осельтамивиром, начатое в течение 48 часов после возникновения симптомов заболевания, существенно сокращало время, требующееся на лечение болезни (что определялось как одновременное восстановление нормального состояния здоровья, активности, снижение температуры тела, купирование кашля и насморка) на 1.5 дня (95% ДИ 0.6-2.2 дня; $p < 0.0001$) по сравнению с плацебо. Прием осельтамивира уменьшал частоту развития острого отита с 26.5% (53/200) в группе плацебо до 16% (29/183) в группе осельтамивира ($p=0.013$).

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 осельтамивир, 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 ($p=0.0148$).

Лечение инфекции гриппа В

В целом, 15 % положительной в отношении вируса гриппа популяции были инфицированы вирусом гриппа В; по данным различных исследований - 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 всех 504 пациентов, инфицированных вирусом гриппа В, включенных в исследования, были объединены. Прием осельтамивира приводил к сокращению времени, требуемого для купирования всех симптомов, на 0.7 дня (95% ДИ 0.1-1.6 дня; $p=0.022$) и продолжительность лихорадки (≥ 37.8 °C), кашля и насморка на один день (95% ДИ 0.4-1.7 дня; $p<0.001$), по сравнению с плацебо.

Профилактика гриппа

Эффективность осельтамивира в профилактике гриппа в естественных условиях была продемонстрирована в исследовании после контакта в семьях и двух сезонных исследованиях профилактики. Во всех 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).

Постконтактная профилактика

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 течение двух суток после развития симптомов у больного и продолжали лечение 7 дней. Диагноз гриппа был подтвержден в 163 случаях из 377. Осельтамивир существенно уменьшал частоту клинически выраженного гриппа у лиц, контактировавших с больными с подтвержденной инфекцией гриппа, с 24/200 (12%) в группе плацебо до 2/205 (1%) в группе осельтамивира (92% уменьшение [95% ДИ 6-16, $p\leq 0.0001$]). У лиц, контактировавших с больными с подтвержденной инфекцией гриппа, количество случаев, требующих лечения (NNT – number needed to treat) составляло 10 (95% ДИ 9-12); 16 у всех участников исследования (ITT) (95% ДИ 15-19) вне зависимости от инфекционного статуса источника инфекции.

Эффективность осельтамивира в предупреждении гриппа в естественных условиях продемонстрирована в исследовании профилактики после контакта в семьях, с участием взрослых, подростков и детей в возрасте от 1 до 12 лет, как в качестве источников заражения, так и в качестве контактных лиц. Первичным показателем эффективности данного исследования была частота лабораторно и клинически диагностированного гриппа в семьях. Профилактика осельтамивиром продолжалась 10 дней. Во всей популяции частота лабораторно и клинически диагностированного гриппа в семьях уменьшилась с 20% (27/136) в группе, не получавшей профилактического лечения, до 7% (10/135), в группе, получившей 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 получавшей профилактическое лечение до 11% (9/84), в группе, получавшей профилактику (58.5% уменьшение [95% ДИ 15.6-79.6; $p=0.0114$]).

В подгруппе детей в возрасте 1-12 лет заметно уменьшилась частота лабораторно и клинически диагностированных случаев гриппа с 19% (21/111) в группе не получавших профилактическое лечение 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 лабораторно и клинически диагностированных случаев гриппа уменьшилась с 21% (15/70) в группе не получавших профилактику до 4% (2/47) в группе получавших профилактику (80.1% уменьшение [95% ДИ 22.0-94.9; $p=0.0206$]). В популяции детей NNT составляло 9

(95% ДИ 7-24) для всей популяции исследования в целом (ITT) и 8 (95% ДИ 6, верхняя граница не определяема) в популяции детей, контактировавших с подтвержденными источниками.

Профилактика во время эпидемии гриппа

В объединенном анализе двух исследований, в которых принимали участие невакцинированные и взрослые без сопутствующих заболеваний, было показано, что прием осельтамивира 75 мг один раз в день в течение шести недель во время вспышки гриппа значительно уменьшал частоту развития клинически выраженного гриппа с 25/519 (4.8%) в группе плацебо до 6/520 (1.2%) в группе осельтамивира (76% уменьшение (95% ДИ 1.6-5.7); $p=0.0006$). NNT в этом исследовании составляло 28 (95% ДИ 24-50).

В исследовании, проведенном среди пожилых лиц, проживающих в домах престарелых, где 80% участников получили вакцинацию в период проведения исследования, прием 75 мг осельтамивира один раз в день в течение шести недель существенно уменьшал частоту 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 пациентов с иммунодефицитом

Двойное слепое плацебоконтролируемое 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 стволовых клеток [43 – плацебо, 44 – осельтамивир], пациенты с другими иммунодефицитными состояниями включены не были), в том числе 18 детей в возрасте 1-12 лет. Основным критерием оценки в данном исследовании была частота лабораторно и клинически диагностированного гриппа, подтвержденного в культуре, и/или серологически (4-кратное увеличение титра антител). Частота 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%; $p=0.772$).

Специальных 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 изучен в ходе клинических исследований, проведенных при поддержке компании "Рош". Развитие резистентности к осельтамивиру в ходе лечения чаще отмечалось у детей, чем у взрослых, при этом частота возникновения резистентности варьировала от <1% у взрослых и 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.

На данный момент отсутствуют доказательства развития лекарственной устойчивости, связываемой с применением препарата в клинических исследованиях постконтактной (7 дней), постконтактной в группах домохозяев (10 дней) и сезонной (42 дня) профилактики гриппа у пациентов без иммунной супрессии. В период 12-недельного профилактического применения препарата у пациентов с иммунодефицитом резистентность не наблюдалась.

Популяция пациентов	Пациенты с мутациями, приводящими к резистентности (%)	
	Фенотипирование*	Гено- и фенотипирование*
Взрослые и подростки	4/1245 (0.32 %)	5/1245 (0.4 %)
Дети (1-12 лет)	19/464 (4.1 %)	25/464 (5.4 %)

* Полное генотипирование было проведено во всех исследованиях.

Естественные мутации, ассоциированные со сниженной чувствительностью к осельтамивиру *in vitro* были обнаружены в вирусах гриппа А и В, выделенных у больных, не получавших осельтамивир. Резистентные штаммы, отобранные во время лечения осельтамивиром, были выделены как у пациентов с нормальным иммунитетом, так и у пациентов с иммунодефицитом. У пациентов с иммунодефицитом и детей раннего возраста повышен риск развития устойчивых к осельтамивиру вирусов во время лечения.

Устойчивые к осельтамивиру вирусы, выделенные у пациентов, получавших осельтамивир, и устойчивые к осельтамивиру лабораторные штаммы вирусов гриппа имели мутации нейраминидазы N1 и N2. Мутации устойчивости имели тенденцию быть специфичными к подтипам вируса. С 2007 года встречающаяся в природе устойчивость, связанная с мутацией H275Y сезонных штаммов H1N1, стала спорадически выявляться. Восприимчивость к осельтамивиру и распространение таких вирусов меняются в зависимости от сезона и местности. В 2008 году H275Y была найдена у >99% циркулирующих штаммов гриппа H1N1 в Европе. В 2009 году грипп H1N1 («свиной грипп») был почти равномерно чувствителен к осельтамивиру, были отмечены только спорадические сообщения об устойчивости, как при лечебном, так и при профилактическом режиме.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Средний 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 незначительное (около 3%).

Биотрансформация

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

Элиминация

После всасывания осельтамивир элиминируется главным образом (>90%) путем конверсии в осельтамивира карбоксилат. После достижения пиковой концентрации активный метаболит имеет время полувыведения от 6 до 10 часов. Активный метаболит

полностью выделяется через почки. Почечный клиренс (18.8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7.5 л/ч), что показывает, что кроме гломерулярной фильтрации происходит и тубулярная секреция. Менее 20% от принятой внутрь дозы, помеченной радиологически, выделяется с калом.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика осельтамивира и его активного метаболита, осельтамивира карбоксилата, является линейной. Увеличение концентрации осельтамивира и осельтамивира карбоксилата в плазме крови пропорционально увеличению дозы, которое происходит после однократного приема в диапазоне от 20 до 1000 мг и увеличения дозы в диапазоне от 75 мг до 450 мг, повторяемого дважды в день в течение 5 дней.

Особые популяции

Почечная недостаточность

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

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).

Детская популяция

Младенцы до 1 года

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.

Новорожденные и дети в возрасте менее 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 про-лекарства 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.

Беременные

Обобщенный популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что режим дозирования осельтамивира 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 (ИК95) 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).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, полученные на основании стандартных исследований по изучению фармакологической безопасности, генотоксичности и хронической токсичности, не выявили особой опасности для человека. Результаты стандартных исследований канцерогенного потенциала, проведенные на грызунах, показали зависимость от дозы тенденцию учащения возникновения некоторых опухолей, которые являются типичными для видов грызунов, вовлеченных в исследование. Сравнивая разрешенные границы концентраций с концентрациями, которые ожидаются при приеме доз, предполагаемых для людей, эти результаты не изменяют соотношение риска и пользы при применении осельтамивира по зарегистрированным показаниям.

В исследованиях по изучению тератогенности осельтамивира в дозе до 1500 мг/кг/сут (на крысах) и до 500 мг/кг/сут (на кроликах) влияния на эмбриофетальное развитие не обнаружено. Исследования влияния препарата в дозе до 1500 мг/кг/сут на фертильность крыс не обнаружили вредного воздействия на репродуктивную функцию животных обоих полов. В исследованиях по изучению антенатального и постнатального периодов развития у крыс при введении осельтамивира в дозе 1500 мг/кг/сут наблюдалось увеличение периода родов: предел безопасности между экспозицией для человека и максимальной не оказывающей эффекта дозой у крыс (500 мг/кг/сут) для осельтамивира выше в 480 раз, а для его активного метаболита - в 44 раза. Экспозиция у плода составляла 15-20% от таковой у матери.

Осельтамивир и активный метаболит проникают в молоко лактирующих крыс. Неизвестно, выделяется ли осельтамивир или активный метаболит с грудным молоком. По результатам экстраполяции данных, полученных в исследованиях у животных, их количество в грудном молоке может составлять 0.01 мг/сутки и 0.3 мг/сутки, соответственно.

Исследования на морских свинках продемонстрировали потенциал для кожной сенсибилизации. Примерно у 50% протестированных морских свинок при введении максимальных доз активной субстанции осельтамивира наблюдалась сенсибилизация кожи в виде эритемы. Также выявлено обратимое раздражение глаз у кроликов.

В то время как очень высокие пероральные однократные дозы осельтамивира фосфата (максимальная доза 1310 мг/кг) не оказывали влияния на взрослых крыс, данные дозы оказывали токсическое действие на незрелых 7-дневных детенышей крыс, в том числе приводили к гибели животных. Подобные реакции наблюдались при использовании доз от 657 мг/кг и выше. Нежелательных эффектов не наблюдалось при хроническом введении в дозе 500 мг/кг/сут с 7 по 21 день постнатального периода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

Титана диоксид

Натрия бензоат

Ксантановая камедь

Натрия дигидроцитрат

Натрия цитрат

Натрия сахаринат

Ароматизатор персиковый

Ароматизатор банановый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25°C.

Приготовленную суспензию хранят при температуре 25 °C в течение 10 дней или в холодильнике в течение 17 дней.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

Препарат помещают в стеклянный флакон янтарного цвета с полиэтиленовой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона с УФ – лаком.

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

Рекомендуется приготовление суспензии Энфлувир фармацевтом непосредственно перед передачей пациенту.

Способ приготовления суспензии для приема внутрь

Следует использовать только шприцы, вложенные в упаковку препарата Энфлувир.

1. Следует несколько раз постучать по закрытому флакону, встряхнув содержимое флакона.

2. Добавить питьевую воду примерно до 2/3 отмеченной линии на флаконе и тщательно встряхнуть флакон. Далее добавив дополнительно питьевой воды (оставшуюся 1/3) до линии, отмеченной на флаконе, снова взболтать содержимое флакона.

3. Следует открыть крышку флакона и вставить шприц.

Пациенту должны быть предоставлены информационный листок и шприц/ложечка для приема внутрь. Рекомендуется указать срок годности разведенной суспензии на этикетке флакона.

Особые требования к утилизации отсутствуют.

Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с действующим законодательством.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АТАБАЙ КИМБЯ САН. ВЕ ТИДЖ. А.С

Acibadem Mahallesi, Koftuncu Sokak, No:3/1

Kadiköy, Стамбул, Турция

тел: +90 (216) 326 69 65

Электронная почта: info@atabay.com

**7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО
УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

г. Алматы, мкр. 1, дом 61/1, Республика Казахстан

ТОО «Управляющая компания WHITE SAIL»

Тел/факс: +7 777 727 27 07

Электронная почта: whitesail20@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте
<http://www.ndda.kz>

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
20 ____ ж. « ____ » _____
№ ____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Энфлувир, ішке қабылдау үшін суспензия дайындауға арналған ұнтақ 12 мг/мл

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Осельтамивир фосфаты

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 г ұнтақтың құрамында

белсенді зат - 15.760 мг осельтамивир фосфаты (12.000 осельтамивирге баламалы)

1 мл дайын суспензия құрамында

белсенді зат - 12 мг осельтамивир (концентрациясы 1,2 %).

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: сорбитол, натрий бензоаты, натрий дигидроцитраты, натрий цитраты, натрий сахаринаты.

1 мл препараттың құрамында 345,84 мг сорбитол, 1,0 мг натрий бензоаты, 15,333 мг натрий дигидроцитраты, 6,670 мг натрий цитраты, 0,4 мг натрий сахаринаты.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Ішке қабылдау үшін суспензия дайындауға арналған ұнтақ.

Түйіршіктелген ұнтақ, сарғыш-ақ түсті.

Алынған суспензия ақтан ашық сарыға дейін түсте, банан мен шабдалы хош иісі болуы керек.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Тұмауды емдеу

Энфлувир ересектерге және балаларға, соның ішінде қоғамдағы тұмау вирусының айналымы кезінде тұмауға тән симптомдары бар күні жетіп жаңа туған нәрестелерге көрсетілген. Тұмау симптомдары басталғаннан бастап екі тәулік ішінде ем басталған жағдайдағы тиімділігі дәлелденді.

Тұмаудың профилактикасы

- Тұмау вирусының тұрғындар арасында жаппай таралуы кезінде клиникалық диагноз қойылған тұмау жағдайымен жанасудан кейінгі ересектер мен бір жастағы және одан асқан балалардағы жанасудан кейінгі профилактикада.

- Тұмаудың профилактикасы үшін Энфлувир препаратын тиісінше қолдану әрбір нақты жағдайда қорғауды талап ететін жағдайларға және пациенттер тобына байланысты айқындалуы тиіс. Ерекше жағдайларда (мысалы, вирустың айналымдағы штаммы мен вакцинаның арасында сәйкессіздік болған жағдайда, сондай-ақ пандемия кезеңінде) бір

жастағы және одан үлкен жастағы адамдарда маусымдық профилактика мүмкіндігі қарастырылуы мүмкін.

- Энфлувир препараты тұмау пандемиясының өршуі кезіндегі 1 жасқа дейінгі балалардағы тұмаудың жанасудан кейінгі профилактикасы үшін көрсетілген (5.2-бөлімді қараңыз).

Энфлувир препараты тұмауға қарсы вакцинацияны алмастырмайды.

Тұмаудың емі және профилактикасы үшін вирусқа қарсы препараттарды қолдану ресми ұсыныстарға негізделуі керек. Емдеу және профилактика үшін вирусқа қарсы дәрілерді қолдану туралы шешімді айналымдағы тұмау вирусының сипаттамаларын, әр маусымдағы тұмау вирусының дәрілік заттарға сезімталдығы туралы қолжетімді ақпаратты, әртүрлі географиялық аймақтарда және пациенттер тобында аурудың әсерін ескере отырып қабылдаған жөн (5.1-бөлімді қараңыз).

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Энфлувир суспензиясы және Энфлувир капсулалары биоэквивалентті препараттар болып табылады.

Капсулаларды жұтуға қабілетті ересектер, жасөспірімдер немесе балалар (> 40 кг) препаратты Энфлувир капсулалары түрінде қабылдай алады.

Тұмауды емдеу

Емдеуді мүмкіндігінше ертерек, тұмау симптомдары пайда болғаннан кейінгі алғашқы екі күн ішінде бастау керек.

Ересектер мен жасөспірімдер (13 жастан 17 жасқа дейін)

Ересектер мен 13 жастағы және одан үлкен жасөспірімдер үшін ұсынылатын доза 5 күн ішінде тәулігіне екі рет 75 мг немесе бір капсуладан 30 мг және 45 мг құрайды (немесе иммунитеті әлсіреген пациенттер үшін 10 күн). Капсулаларды жұтуда қиындықтары бар ересектер мен 13 жастағы және одан үлкен жасөспірімдер 5 күн ішінде тәулігіне екі рет 75 мг дозада ішке қабылдау үшін суспензия түрінде Энфлувир қабылдауға ауысуы мүмкін.

Балалар

1 жастағы және одан асқан балалар

Нәрестелер мен 1 жастан асқан балаларды емдеу үшін баланың салмағына байланысты келесі дозалау режимдерін қолдану ұсынылады:

Дене салмағы	5 күн бойына ұсынылатын доза	10 күн бойына ұсынылатын доза (иммунитеті әлсіреген пациенттер*)	Бір қабылдауға пероральді суспензия мөлшері
10-15 кг	30 мг тәулігіне екі рет	30 мг тәулігіне екі рет	
> 15 - 23 кг	45 мг тәулігіне екі рет	45 мг тәулігіне екі рет	
> 23 - 40 кг	60 мг тәулігіне екі рет	60 мг тәулігіне екі рет	
> 40 кг	75 мг тәулігіне екі рет	75 мг тәулігіне екі рет	

*Иммунитеті әлсіреген пациенттер үшін (≥1 жас) ұсынылатын ұзақтығы 10 күнді құрайды. Қосымша ақпаратты «Пациенттердің ерекше топтары, иммунитеті әлсіреген пациенттер» бөлімінен қараңыз.

Энфлувир суспензиясына балама ретінде Энфлувирді 30 г және 45 мг дозаларда қатты желатинді капсулалар түрінде қолдануға болады.

Жұту қиындықтары жоқ және салмағы 40 кг-нан асатын балаларға Энфлувир суспензиясына балама ретінде емдеу кезінде препаратты 75 мг дозада капсула түрінде

немесе 5 күн ішінде тәулігіне екі рет 30 мг және 45 мг бір капсуладан қолдануға болады.

1 жасқа дейінгі сәбилер

12 айдан кіші нәрестелер үшін препараттың ұсынылатын дозасы тәулігіне екі рет 3 мг/кг құрайды. Дозалау бойынша осы ұсыным шектеулі фармакокинетикалық деректерге негізделген. Осы мәліметтерге сәйкес, емнің ұсынылған дозасын алған 12 айға дейінгі емшек жасындағы пациенттердің көпшілігінде препараттың қан плазмасындағы экспозициясы үлкен жастағы балалар мен ересектердегі клиникалық көрсетілген экспозицияға ұқсас (5.2 бөлімді қараңыз).

1 жасқа дейінгі балаларға арналған осельтамивир дозаларының кестесі: 3 мг/кг тәулігіне екі рет.

Дене салмағы *	5 күн бойына ұсынылатын доза	10 күн бойына ұсынылатын доза ** (иммунитеті әлсіреген пациенттер)	Бір қабылдауға пероральді суспензия мөлшері	Қолдануға арналған дозатордың көлемі
3 кг	9 мг тәулігіне екі рет	9 мг тәулігіне екі рет		
3,5 кг	10,5 мг тәулігіне екі рет	10,5 мг тәулігіне екі рет		
4 кг	12 мг тәулігіне екі рет	12 мг тәулігіне екі рет		
4,5 кг	13,5 мг тәулігіне екі рет	13,5 мг тәулігіне екі рет		
5 кг	15 мг тәулігіне екі рет	15 мг тәулігіне екі рет		
5,5 кг	16,5 мг тәулігіне екі рет	16,5 мг тәулігіне екі рет		
6 кг	18 мг тәулігіне екі рет	18 мг тәулігіне екі рет		
> 6 – 7 кг	21 мг тәулігіне екі рет	21 мг тәулігіне екі рет		
> 7 – 8 кг	24 мг тәулігіне екі рет	24 мг тәулігіне екі рет		
> 8 – 9 кг	27 мг тәулігіне екі рет	27 мг тәулігіне екі рет		
> 9 – 10 кг	30 мг тәулігіне екі рет	30 мг тәулігіне екі рет		

* Осы кестеде бұл популяция пациенттерінің дене салмағының барлық ықтимал нұсқалары жоқ. 1 жасқа дейінгі барлық пациенттер үшін пациенттің дене салмағына қарамастан 3 мг/кг доза қолданылады.

** Иммунитеті әлсіреген нәрестелерді (0-12 ай) емдеудің ұсынылатын ұзақтығы 10 күнді құрайды. Қосымша ақпаратты «Пациенттердің ерекше топтары, иммунитеті әлсіреген пациенттер» бөлімінен қараңыз.

Энфлувирді 1 жасқа дейінгі сәбилерге тағайындау туралы шешімді дәрігер потенциалды пайдасын мұқият бағалағаннан кейін болжамды қауіпін ескере отырып қабылдауы тиіс.

Жоғарыда келтірілген ұсыныстар шала туған нәрестелерге қолданылмайды (ұрықтанудан кейінгі жасы <36 апта).

Пациенттердің осы популяциясы үшін мұндай балаларда физиологиялық функциялардың жетілмегендігіне байланысты дозалаудың өзге режимі қажет болуы мүмкін екенін ескерсек, деректердің жеткілікті көлемі жоқ.

Профилактика

Жанасудан кейінгі профилактика

Ересектер мен 13 жастан 17 жасқа дейінгі жасөспірімдер

Жұқтырған адаммен тығыз байланыста болғаннан кейін тұмаудың профилактикасы үшін Энфлувирдің ұсынылатын дозасы 10 күн ішінде тәулігіне бір рет 75 мг немесе бір капсуладан 30 мг және 45 мг құрайды. Емдеу инфекция жұқтырған адаммен тығыз байланыста болғаннан кейін алғашқы 2 күн ішінде басталуы тиіс. Қорғаныс әсері препарат қабылдану уақытында ғана жалғасады. Капсулаларды жұтуда қиындықтары бар ересектер мен 13 жастан асқан жасөспірімдер суспензиясы түріндегі Энфлувирді тәулігіне бір рет 10 күн бойы 75 мг дозасын қолдана алады.

Нәрестелер мен 1 жастағы және одан үлкен жастағы балалар

Энфлувир суспензиясына балама ретінде емдеу кезінде препаратты капсула түрінде 75 мг, 30 мг және 45 мг дозаларда қолдануға болады.

Жанасудан кейінгі профилактика үшін Энфлувирдің ұсынылатын дозасы келесіні құрайды

Дене салмағы	10 күн бойына ұсынылатын доза	Иммунитеті әлсіреген пациенттер 10 күн бойына ұсынылатын доза	Бір қабылдауға пероральді суспензия мөлшері
10-15 кг	30 мг тәулігіне бір рет	30 мг тәулігіне бір рет	
> 15 - 23 кг	45 мг тәулігіне бір рет	45 мг тәулігіне бір рет	
> 23 - 40 кг	60 мг тәулігіне бір рет	60 мг тәулігіне бір рет	
> 40 кг	75 мг тәулігіне бір рет	75 мг тәулігіне бір рет	

Энфлувир суспензиясына балама ретінде салмағы 40 кг-нан асатын, капсулаларды жұтуда қиындықтары жоқ балалар 75 мг дозада капсуланы немесе 10 күн ішінде тәулігіне бір рет 30 мг және 45 мг бір капсуладан емдеуде қолдана алады.

1 жасқа дейінгі сәбилер

Тұмаудың өршуі кезінде 1 жасқа дейінгі нәрестелерде ұсынылатын профилактикалық доза тұмауды емдеу үшін қолданылатын тәуліктік дозаның жартысын құрайды.

Дозалау жөніндегі ұсынымдар 0-12 айлық нәрестелерде, 1 жастан асқан балаларда және ересектерде алынған клиникалық деректерге негізделген, оған сәйкес тұмауды емдеу үшін қолданылатын тәуліктік дозаның жартысына баламалы профилактикалық доза тұмаудың профилактикасы үшін клиникалық тиімді болып табылады.

0-12 айлық нәрестелер үшін баланың дене салмағына қарай дозалаудың келесі профилактикалық режимі ұсынылады:

Бір жасқа дейінгі балаларға арналған осельтамивир дозаларының кестесі: тәулігіне бір рет 3 мг/кг

Дене салмағы *	10 күн бойына ұсынылатын доза	Иммунитеті әлсіреген пациенттер 10 күн бойына ұсынылатын доза	Бір қабылдауға пероральді суспензия мөлшері	Қолдануға арналған дозаторменің көлемі
3 кг	9 мг тәулігіне бір рет	9 мг тәулігіне бір рет		
3,5 кг	10,5 мг тәулігіне бір рет	10,5 мг тәулігіне бір рет		
4 кг	12 мг тәулігіне бір рет	12 мг тәулігіне бір рет		
4,5 кг	13,5 мг тәулігіне бір рет	13,5 мг тәулігіне бір рет		
5 кг	15 мг тәулігіне бір рет	15 мг тәулігіне бір рет		
5,5 кг	16,5 мг тәулігіне бір рет	16,5 мг тәулігіне бір рет		
6 кг	18 мг тәулігіне бір рет	18 мг тәулігіне бір рет		
> 6 – 7 кг	21 мг тәулігіне бір рет	21 мг тәулігіне бір рет		
> 7 – 8 кг	24 мг тәулігіне бір рет	24 мг тәулігіне бір рет		
> 8 – 9 кг	27 мг тәулігіне бір рет	27 мг тәулігіне бір рет		
> 9 – 10 кг	30 мг тәулігіне бір рет	30 мг тәулігіне бір рет		

* Бұл кестеде осы популяция пациенттеріндегі дене салмағының барлық болуы мүмкін нұсқалары түгел емес.

Энфлувирді 1 жасқа дейінгі сәбилерге тағайындау туралы шешімді дәрігер потенциалды пайдасын мұқият бағалағаннан кейін болжамды қаупін ескере отырып қабылдауы тиіс.

Жоғарыда келтірілген ұсыныстар шала туған нәрестелерге қолданылмайды (ұрықтанудан кейінгі жасы <36 апта). Пациенттердің осы популяциясы үшін мұндай балаларда физиологиялық функциялардың жетілмегендігіне байланысты дозалаудың өзге режимі қажет болуы мүмкін екенін ескерсек, деректердің жеткілікті көлемі жоқ.

Қоғамдағы тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика

12 жасқа дейінгі балаларда тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика зерттелмеген. Қоғамдастықта аурудың өршуі кезінде тұмаудың профилактикасы үшін ересектер мен жасөспірімдерге ұсынылатын доза 6 апта ішінде тәулігіне бір рет 75 мг осельтамивирді құрайды (немесе иммунитеті әлсіреген пациенттерде 12 аптаға дейін).

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Тұмауды емдеу

Креатинин клиренсі 60 мл/мин асатын ересектер мен жасөспірімдерде (13-17 жас) дозаны түзету талап етілмейді, препаратты тәулігіне екі рет 75 мг дозада қабылдауға болады.

Орташа ауырлықтағы бүйрек жеткіліксіздігі бар ересектер мен жасөспірімдерде (13-17 жас) дозаны түзету қажет. Келесі кестеде осы пациенттерде дозаны түзету бойынша ұсынымдар келтірілген.

Креатинин клиренсі	Ұсынылатын доза (ем)
> 60 (мл/мин)	75 мг тәулігіне екі рет
> 30-60 (мл/мин)	30 мг тәулігіне екі рет (суспензия немесе капсула)
> 10-30 (мл/мин)	30 мг тәулігіне бір рет (суспензия немесе капсула)
≤10 (мл/мин)	Ұсынылмайды (деректер жоқ)
Гемодиализдегі пациенттер	30 мг гемодиализдің әр сеансынан кейін
Перитонеальді диализдегі пациенттер*	30 мг бір рет (суспензия немесе капсула)

* Деректер созылмалы амбулаториялық перитонеалдық диализдегі (САПД) пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерден алынды; Автоматты перитонеалдық диализ (АПД) режимін пайдалану кезінде осельтамивир карбоксилатының клиренсі артады деп күтілуде. Емдеу режимін, егер ол нефрологтың пікірі бойынша қажет болса, САПД -дан АПД-ға ауыстырып, өзгертуге болады.

Тұмау профилактикасы

Креатинин клиренсі 60 мл/мин асатын ересектер мен жасөспірімдерде (13-17 жас) дозаны түзету талап етілмейді, препаратты тәулігіне бір рет 75 мг дозада қабылдауға болады.

Орташа ауырлықтағы бүйрек жеткіліксіздігі бар ересектер мен жасөспірімдерде (13-17 жас) дозаны түзету қажет. Келесі кестеде осы пациенттерде дозаны түзету бойынша ұсынымдар келтірілген.

Креатинин клиренсі	Профилактика үшін ұсынылатын доза
> 60 (мл/мин)	75 мг тәулігіне бір рет

> 30-60 (мл/мин)	30 мг тәулігіне бір рет (суспензия немесе капсула)
> 10-30 (мл/мин)	30 мг тәулік аралатып (суспензия немесе капсула)
≤10 (мл/мин)	Ұсынылмайды (деректер жоқ)
Гемодиализдегі пациенттер	30 мг гемодиализдің әр екінші сеансынан кейін
Перитонеальді диализдегі пациенттер*	30 мг аптасына бір рет (суспензия немесе капсула)

* Деректер созылмалы амбулаториялық перитонеалдық диализдегі (САПД) пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерден алынды; Автоматты перитонеалдық диализ (АПД) режимін пайдалану кезінде осельтамивир карбоксилатының клиренсі артады деп күтілуде. Емдеу режимін, егер ол нефрологтың пікірі бойынша қажет болса, САПД -дан АПД-ға ауыстырып, өзгертуге болады.

Препаратты бүйрек жеткіліксіздігі бар 12 жасқа дейінгі балаларда қолдану бойынша клиникалық деректер жеткіліксіз. Пациенттердің осы тобында дозалау бойынша ұсынымдар жоқ.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде тұмауды емдеу және профилактикасы кезінде препарат дозасын түзету талап етілмейді (5.2 бөлімді қараңыз). Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде қауіпсіздік және фармакинетикалық қасиеттер зерттелмеген. Бауыр жеткіліксіздігі бар балалар жасындағы пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілген жоқ.

Балалар

Энфлувир препаратының 1 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған (5.2 бөлімді қараңыз). **Энфлувирді тек уақытша, 1 жасқа дейінгі балаларға тұмауды емдеу үшін немесе дәрігердің ұсынысы бойынша эпидемия кезінде ғана қолдануға болады.** Басқа кез келген жағдайларда Энфлувир препаратын 1 жасқа дейінгі балаларда қолдануға болмайды (5.3 бөлімді қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде тұмауды емдеу немесе профилактикасы кезінде орташа немесе бүйрек жеткіліксіздігінің белгілері болмаған кезде дозаны түзету талап етілмейді (5.2 бөлімді қараңыз).

Иммунитеті әлсіреген пациенттер

Емі: иммунитеті әлсіреген пациенттер үшін тұмау емінің ұсынылатын ұзақтығы 10 күнді құрайды (4.4, 4.8, 5.1 бөлімдерді қараңыз). Доза түзету талап етілмейді. Емдеу тұмау симптомдары пайда болғаннан кейінгі алғашқы екі күнде мүмкіндігінше тезірек басталуы тиіс.

Маусымдық профилактика: иммунитеті әлсіреген пациенттерде ұзақтығы 12 аптаға дейін ұзақ мерзімді маусымдық профилактика бағаланды (4.4, 4.8, 5.1 бөлімдерді қараңыз).

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдау үшін.

Энфлувирді тамақтануға байланыссыз қабылдауға болады (5.2-бөлімді қараңыз). Кейбір пациенттерде Энфлувирді тамақпен бірге қабылдау препараттың жағымдылығын жақсартуға ықпал етуі мүмкін.

Пероральді суспензияға арналған шприц қорапта қапталған. Доза мөлшерін дұрыс дозалау үшін дозаны шприцтің көмегімен енгізу керек. Фармацевт дәріханада пациентке берер алдында дайындаған суспензияны пайдалану ұсынылады (6.6-бөлімді қараңыз).

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- осельтамивирге немесе 6.1-бөлімде санамаланған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Энфлувир препараты А және В тұмауы вирустарынан туындаған ауруларға ғана қатысты тиімді (5.1-бөлімді қараңыз).

Энфлувир препаратын қолдану тұмауға қарсы вакцинацияны алмастырмайды. Энфлувир препаратын қолдану жыл сайын тұмауға қарсы вакцинация жүргізген кезде пациенттерді бағалауға әсер етпеуі тиіс. Тұмаудан қорғау Энфлувир препараты қолданылған уақытқа ғана жарамды. Препарат тұмауды емдеу және профилактикалау үшін ғана және сенімді эпидемиологиялық деректер тұмау вирусының жалпы популяцияда таралатынын көрсеткен жағдайда ғана қолданылуы керек.

Психоневрологиялық бұзылулар

Энфлувир препаратымен ем қабылдаған пациенттерде, әсіресе балалар мен жасөспірімдерде құрысулар және сандырақ сияқты психоневрологиялық бұзылулар туралы хабарланды. Сирек жағдайларда бұл құбылыстар кездейсоқ жарақатқа әкелді. Энфлувир препаратының осы жағдайлардың дамуындағы рөлі белгісіз. Сондай-ақ Энфлувир қабылдамаған тұмауы бар пациенттердегі психоневрологиялық бұзылулар туралы да хабарланды (4.8-бөлімді қараңыз). Үш ауқымды эпидемиологиялық зерттеулерде вирусқа қарсы ем қабылдамаған тұмауы бар пациенттерде Энфлувир қабылдаған, тұмауы бар пациенттерге қарағанда психоневрологиялық бұзылулардың даму қаупі жоғары емес екендігі дәлелденді. Пациенттер, әсіресе балалар мен жасөспірімдер мінез-құлқында өзгерістер болуына мұқият бақылануы тиіс.

Ауыр қатар жүретін аурулар

Аса ауыр қатар жүретін ауруы немесе ауруханаға жатқызуды болжайтын тұрақсыз жағдайы бар пациенттерге осельтамивирді қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ.

Иммунитеті әлсіреген пациенттер

Иммунитет әлсіздігі бар пациенттерде тұмауды емдеу және профилактика кезіндегі осельтамивирдің тиімділігі нақты анықталмаған (5.1 бөлімді қараңыз).

Жүрек және тыныс алу аурулары

Жүректің және/немесе тыныс алу ағзаларының созылмалы аурулары бар пациенттерде тұмауды емдеу немесе профилактикасы кезінде осельтамивирдің тиімділігі анықталған жоқ. Пациенттердің осы популяциясында асқынулардың туындау жиілігі осельтамивирмен емдеу тобындағы және плацебо тобындағы осындаймен салыстырылды (5.1-тармақты қараңыз).

Балалар

Шала туған нәрестелердегі дозаны анықтауға арналған деректер (постконцептуалды жасы * <36 апта) жоқ.

* Соңғы қалыпты етеккірдің бірінші күні мен бағалау күні арасындағы уақыт, гестациялық жас плюс постнатальді жас.

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесі бар ересек пациенттер мен жасөспірімдерде (13-17 жас) тұмауды емдеу және профилактикасы кезінде дозаны түзету ұсынылады. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар сәбилер мен балалардағы (1 жастан бастап және одан жоғары жастағы) дозаны түзету үшін клиникалық деректер

жеткіліксіз, сондықтан пациенттердің осы санаты үшін дозалау режимін анықтау мүмкін емес (4.2 және 5.2-тармақтарды қараңыз).

Қосымша заттар туралы арнаулы ақпарат

Сорбитол

Энфлувир препараты ішке қабылдау үшін суспензия дайындауға арналған ұнтақ құрамында 25,713 г *сорбит* бар. Тәулігіне екі рет қабылдаған кезде құрамында 45 мг осельтамивир бар әрбір доза жалпы алғанда 2,6 г сорбиттен тұрады. Бұл мөлшер фруктозаның генетикалық жағымсыздығы бар пациенттер үшін сорбиттің ең жоғары мөлшерінен асады. Сирек кездесетін генетикалық фруктоза жағымсыздығы проблемасы бар пациенттер бұл препаратты қолданбауы тиіс.

Сорбит жеңіл іш жүргізетін әсер беруі мүмкін.

Натрий

Бұл дәрілік препараттың құрамында бір реттік дозада *натрий* 1 ммоль-ден аз (23 мг), яғни құрамында натрий жоқ дерлік.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Фармакологиялық және фармакокинетикалық зерттеулердің деректері бойынша осельтамивир фосфатымен клиникалық маңызды дәрілік өзара әрекеттесуінің ықтималдығы аз.

Осельтамивир фосфаты негізінен бауыр эстеразаларымен белсенді метаболитке қарқынды түрде айналады. Әдебиетте дәрілік өзара әрекеттесулер, соның ішінде эстераза үшін бәсекелестік туралы хабарланған жоқ. Осельтамивир мен оның белсенді метаболитінің қан сарысуы ақуыздарымен байланысу дәрежесінің төмендігі клиникалық маңызды дәрілік өзара әрекеттесулердің болуын болжауға негіз бермейді.

In vitro зерттеулері көрсеткендей, осельтамивир де, белсенді метаболит те P450 цитохромы мен глюкуронилтрансфераза микросомалық ферменттері үшін жақсы субстрат болып табылмайды (5.2-бөлімді қараңыз). Пероральді контрацептивтермен өзара әрекеттесудің қандай да бір дәлелі жоқ.

Бүйрекпен элиминациясы

Көптеген ұқсас препараттар үшін қауіпсіздік резервін, осельтамивирдің белсенді метаболитін (шумақтық сүзіліс және аниондық түтікшелік секреция) шығару жолдарын, сондай-ақ жолдардың әрқайсысының шығару қабілетін назарға ала отырып, түтікшелі секреция үшін бәсекелестікпен байланысты клиникалық маңызды дәріаралық өзара әрекеттесуінің ықтималдығы аз.

Пробенецид

Бүйрек функциясы қалыпты пациенттер үшін пробенецидпен бірге қабылдаған кезде дозаны түзету талап етілмейді. Пробенецидті, бүйректің өзекшелік секрециясының аниондық жолының күшті тежегішін бірлесіп қабылдау осельтамивирдің белсенді метаболиті әсерінің шамамен 2 есе ұлғаюына әкеледі.

Амоксициллин

Амоксициллинмен бір мезгілде қабылдау екі заттың да плазмалық деңгейін өзгертпейді, бұл аниондық өзекшелі секрецияға әлсіз бәсекелестікке байланысты.

Қосымша ақпарат

Парацетамолмен, ацетилсалицил қышқылымен, циметидинмен, антацидті дәрілермен (магний және алюминий гидроксиді, кальций карбонаты), римантадинмен немесе варфаринмен бір мезгілде қабылдаған кезде осельтамивир немесе оның негізгі метаболиті арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер байқалмады.

АӨФ тежегіштері (эналаприл, каптоприл), тиазидті диуретиктер (бендрофлуазид), антибиотиктер (пенициллин, цефалоспорин, азитромицин, эритромицин, доксициклин), H₂-рецепторлардың блокаторлары (ранитидин, циметидин), бета-блокаторларды (ранитидин) емдеудің III фазасының және Энфлувир профилактикасының клиникалық

зерттеулерінде пропранолол, ксантиндер (теофиллин), симпатомиметиктер (псевдоэфедрин), опиоидтар (кодеин), кортикостероидтар, ингаляциялық бронхолитиктер және анальгетиктер (аспирин, ибупрофен және парацетамол) сияқты жиі қолданылатын препараттармен енгізген.

Энфлувирді осы дәрілік препараттармен бір мезгілде қабылдау нәтижесінде жағымсыз құбылыстардың бейінінде немесе олардың жиілігінде өзгерістер байқалған жоқ.

Емдік диапазоны тар препараттарды (мысалы, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон) қабылдайтын пациенттерде осельтамивирді бір мезгілде қолданған кезде сақ болған жөн.

Тұрғындардың ерекше топтарына байланысты қосымша ақпарат

Арнайы популяциялардағы өзара әрекеттесуге арнаулы зерттеулер жүргізілген жоқ.

Педиатриялық популяция:

Бала жасындағы пациенттердің өзара әрекеттесуіне арнаулы зерттеулер жүргізілген жоқ.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу жасындағы әйелдер / Контрацепция

Бала туатын жастағы әйелдерде және контрацепция шараларын пайдаланатын әйелдерде препаратты қолдану жөніндегі ұсынымдар жоқ.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде осельтамивирді қолданудың бақыланатын клиникалық зерттеулері жүргізілмегенімен, постмаркетингтік және ретроспективті бақылау туралы есептерден алынған шектеулі деректер бар. Бұл деректер жануарларды зерттеу нәтижелерімен үйлесімде жүктілік/ эмбриондық/күрсақшілік немесе босанғаннан кейінгі даму барысына тікелей немесе жанама жағымсыз әсерлерді көрсетпейді (5.3-бөлімді қараңыз). Энфлувирді жүкті әйелдерде қолдану қауіпсіздігін, тұмау вирусының айналымдағы штаммының патогенділігін және жүкті әйелдің ағымдағы жағдайын мұқият бағалаудан кейін ғана мүмкін болады.

Энфлувирді жүкті әйелдерде тек әйел үшін әлеуетті пайдасы шарана үшін әлеуетті қауіптен асатын жағдайларды қоспағанда, қолдануға болмайды.

Бала емізу

Жануарларды зерттеу көрсеткендей, осельтамивир ана сүтімен шығарылады. Осельтамивирдің емшек сүтімен шығарылуы туралы ақпарат өте шектеулі. Шектелген деректер осельтамивир мен оның белсенді метаболиті аз мөлшерде емшек сүтіне еніп, нәресте қанында субтерапиялық концентрация жасайтынын көрсетеді. Осельтамивирді бала емізетін әйелдерге тағайындағанда, сондай-ақ бұрыннан бар қатарлас ауруларды және тұмау вирусының айналымдағы штаммының патогендігін ескеру керек. Бала емізу кезеңінде осельтамивир емшек емізетін ана үшін емдеудің айқын күтілетін артықшылықтары бала үшін қауіптен асып кеткен жағдайда ғана қолданылады.

Фертильдік

Клиникаға дейінгі зерттеулерде Энфлувир препаратын енгізу кезінде фертильділік, репродуктивтілік және шәуһетті бағалау көрсеткіштеріне әсері анықталған жоқ. Клиникаға дейінгі деректер препараттың ерлер мен әйелдердің фертильділігіне әсерін көрсетпейді.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Энфлувир көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер етпейді.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Энфлувир препаратының қауіпсіздік бейіні тұмауды емдеу кезінде Энфлувир немесе

плацебо алған 6049 ересек пациенттер/жасөспірімдер және 1473 балалар, сондай-ақ тұмауды емдеу кезінде препарат немесе плацебо қабылдаған 3990 ересек пациенттер/жасөспірімдер және 253 балалар деректеріне негізделген. Ересек пациенттерде / жасөспірімдерде тұмауды емдеудің клиникалық зерттеулері барысында жиірек жағымсыз реакциялар (ЖР) жүрек айну және құсу, ал профилактиканы зерттеу барысында жүрек айну болды. Аталған ЖР көпшілігі емнің бірінші немесе екінші күнінде бір рет тіркелді және келесі 1-2 күн ішінде өздігінен жойылды. Балаларда жиі ЖР құсу болды. Пациенттердің көпшілігінде ЖР деректері препаратпен емді тоқтатуға әкелген жоқ. Төменде санамаланған күрделі ЖР тіркеуден кейінгі кезеңде сирек байқалды: анафилаксиялық және анафилактоидтық реакциялар, бауыр тарапынан бұзылулар (фульминанттық гепатит, бауыр функциясының бұзылуы және сарғаю), ангионевроздық ісіну, Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермалдық некролиз, асқазан-ішектен қан кету және жүйке жүйесі мен психика тарапынан бұзылулар (4.4-бөлімді қараңыз).

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізімі

Жағымсыз реакциялар жиілігінің сандық критерийлері және жағымсыз реакциялардың жүйелік-ағзалық жіктелуіне және олардың пайда болу жиілігіне сәйкес жіктелуі (Жағымсыз құбылыстар жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -ден $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

Жағымсыз реакцияларға тиісті санаты клиникалық зерттеулерді біріктірілген талдау негізінде беріледі. Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар ауырлықты азайту тәртібімен ұсынылады.

Ересектер мен жасөспірімдердегі тұмаудың емі және профилактикасы

1-кестеде ересектер мен жасөспірімдерде тұмаудың профилактикасы және емдеу бойынша зерттеулерде препараттың ұсынылған дозасын қабылдау кезінде бақыланған жиі кездесетін ЖР көрсетілген (емдеу үшін 5 күн ішінде тәулігіне 2 рет 75 мг және профилактика үшін 6 аптаға дейін тәулігіне 1 рет 75 мг).

Тұмаудың профилактикасы жөніндегі зерттеулерде Энфлувир препаратының ұсынылған дозасын (6 аптаға дейін тәулігіне 1 рет 75 мг) қабылдаған пациенттердегі қауіпсіздік бейіні препаратты неғұрлым ұзақ қабылдауға қарамастан, тұмауды емдеу жөніндегі зерттеулерден сапалық жағынан ерекшеленбеді.

1-кесте. Ересек пациенттер мен жасөспірімдерде немесе тіркеуден кейінгі кезеңде Энфлувир препаратымен тұмаудың профилактикасы және емдеуге арналған зерттеулердегі жағымсыз реакциялар

Ағзалар жүйелері класы	Анықталу жиілігіне сәйкес жағымсыз реакциялар			
	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек

Инфекциялық және паразиттік аурулар		Бронхит, қарапайым герпес, назофарингит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, синусит		
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар				Тромбоцитопения
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар			Аса жоғары сезімталдық реакциялары	Анафилаксиялық реакциялар, анафилоидты реакциялар
Психиканың бұзылуы				Ажитация, мінез-құлықтың ауытқуы, мазасыздық, сананың шатасуы, сандырақтау, елестеулер, шымшытырық түс, өзін-өзі зақымдау
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыру	Ұйқысыздық	Сананың өзгерген деңгейі, құрысулар	
Көру ағзалары тарапынан бұзылулар				Көрудің бұзылуы
Жүрек тарапынан бұзылулар			Аритмия	
Тыныс алу ағзалары, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар		Жөтел, тамақтың ауыруы, ринорея		
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Жүрек айнуы	Құсу, іштің ауыруы (іштің жоғарғы бөлігіндегі ауырсынуды қоса), диспепсия		Асқазан-ішек қан кету, геморрагиялық колит

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар			Бауыр ферменттерінің жоғары белсенділігі	Фульминантты гепатит, бауыр функциясының жеткіліксіздігі, гепатит
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар			Экзема, дерматит, бөртпе, есекжем	Ангинебродық ісіну, мультиформалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермалық некролиз
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі бұзылулар		Ауырсыну, бас айналу (вертигоны қоса), шаршау, қызба, аяқ-қолдың ауыруы		

Балалардағы тұмауды емдеу және профилактикасы

Тұмауды емдеу үшін осельтамивирді қолданған клиникалық зерттеулерге 1473 бала қатысты (1 жастан 12 жасқа дейінгі қатарлас аурулары жоқ дені сау балаларды және 6 жастан 12 жасқа дейінгі демікпесі бар балаларды қоса). Оның ішінде 851 бала суспензия түріндегі осельтамивирмен ем алды. Жалпы алғанда 158 бала үй жағдайында қатынастан кейінгі алдын алу зерттеулерінде (n=99), 6 апталық маусымдық алдын алу зерттеулерінде (n=49) және иммунитеті әлсіз пациенттерде 12 апталық маусымдық алдын алу зерттеулерінде (n=10) Энфлувир препаратының ұсынылған дозасын тәулігіне 1 рет қабылдады.

2-кестеде балалардың қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулер барысында хабарланған ең жиі ЖР ұсынылған.

2-кесте. Энфлувир препаратымен балалардағы тұмаудың профилактикасы және емдеу бойынша клиникалық зерттеулер барысында анықталған жағымсыз реакциялар (жасына/салмағына байланысты 30 мг-дан 75 мг-ға дейінгі доза)

Ағзалар жүйелерінің класы (АЖК)	Анықтау жиілігіне сәйкес жағымсыз реакциялар			
	Өте жиі	Жиі	Кейде	Сирек
Инфекциялар мен инвазиялар		Ортаңғы отит		
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		Бас ауыру		
Көру ағзалары тарапынан бұзылулар		Конъюнктивит (көздің қызаруын, бөлінді және ауырсынуды қоса)		
Есту ағзалары және лабиринт тарапынан бұзылулар		Құлақтың ауыруы	Дабыл жарғағы тарапынан бұзылулар	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Жөтел, мұрынның бітелуі	Ринорея		
Асқазан-ішектік бұзылулар	Құсу	Іштің ауыруы (іштің жоғарғы бөлігіндегі ауырсынуды қоса), диспепсия, жүрегі айну		
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар			Дерматит (аллергиялық және атопиялық дерматитті қоса)	

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Жүйке жүйесі мен психика тарапынан бұзылулар

Тұмау әртүрлі неврологиялық симптомдармен және мінез-құлықтың өзгеруімен, соның ішінде елестеулер, делирий және мінез-құлықтың ауытқуы сияқты симптомдармен байланысты болуы мүмкін, кейбір жағдайларда өлімге әкелуі мүмкін. Бұл құбылыстар энцефалопатияның немесе энцефалиттің дамуы аясында да, айқын күрделі ауруы болмаса да пайда болуы мүмкін.

Тіркеуден кейінгі кезеңде тұмауды емдеуге арналған Энфлувир препаратын қабылдаған пациенттерде құрысулар мен делирий (сананың бұзылуын, сананың шатасуын, мінез-құлықтың ауытқуын, сандырақтауды, елестеулерді, мазасыздықты, үрейленуді, түнгі шым-шытырық түстерді қоса алғанда) байқалды. Сирек жағдайларда ЖР өзін-өзі

жарақаттауға немесе өліммен аяқталуға әкелді. Бұл құбылыстар негізінен балалар мен жасөспірімдер арасында тіркелді, көбінесе кенеттен басталып, тез аяқталды. Энфлувир препаратының осы құбылыстардың дамуындағы рөлі белгісіз. Көрсетілген психоневрологиялық бұзылулар Энфлувир препаратын алмаған тұмауы бар пациенттерде де тіркелген.

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Гепатитті және «бауыр» ферменттерінің белсенділігін арттыруды қоса алғанда, бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар тұмауға ұқсас ауруы бар пациенттерде байқалды. Бұндай құбылыстар фульминантты гепатит / бауыр жеткіліксіздігінде де болды.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар (1 жасқа дейінгі сәбилер)

Тұмаумен 1 жасқа дейінгі 135 бала қатысқан осельтамивирдің фармакокинетикасы, фармакодинамикасы және қауіпсіздік бейіні бойынша екі зерттеуде препараттың қауіпсіздік бейіні әртүрлі жас топтарында салыстырмалы болды. Бұл ретте ең жиі хабарланатын жағымсыз құбылыстар құсу, диарея және жөргектік дерматит болды. Шала туған балалардағы деректер жеткіліксіз.

1 жасқа дейінгі балаларды емдеу кезінде осельтамивирді қолдану қауіпсіздігі туралы деректер проспектілі және ретроспективті бақылау зерттеулерінің (осы жастағы 2400-ден астам баланы қамтыды), эпидемиологиялық дерекқорды зерделеу және тіркеуден кейінгі бақылау тәжірибесінің нәтижесінде алынды. 1 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздік бейінін 1 жас және одан асқан балалардағы белгілі қауіпсіздік бейінімен салыстыруға болады.

Иммунитеті әлсіреген пациенттер

Иммунитеті әлсіреген 475 пациентте (1-ден 12 жасқа дейінгі және одан үлкен 18 баланы қоса алғанда) тұмаудың профилактикасын 12 апталық зерттеу барысында осельтамивир тобындағы қауіпсіздік бейіні (238 пациент) профилактика бойынша басқа клиникалық зерттеулерде бұрын байқалған қауіпсіздік бейінімен салыстырарлық болды.

Бронх демікпесі бар балалар

Бронх демікпесі бар балалардағы жағымсыз реакциялардың бейінін қатар жүретін аурулары жоқ балалармен салыстыруға болады.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Клиникалық зерттеулер барысында және Энфлувир препаратын тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде хабарланған артық дозалану жағдайларының көбі қандай да бір жағымсыз құбылыстармен бірге болған жоқ. Артық дозалану жағдайларында жағымсыз реакциялар пайда болу жиілігі бойынша 4.8 бөлімде көрсетілген емдік дозаларда препаратты қолдану кезінде байқалған жағымсыз реакциялармен ұқсас және салыстырмалы болды.

Арнайы антидоты белгісіз.

Балаларда артық дозалануы

Балаларда артық дозалану жағдайлары ересектер мен жасөспірімдерге қарағанда жиі байқалды. Энфлувир пероральді суспензиясын дайындау кезінде және препаратты балаларда қолдану кезінде ерекше сақ болу қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы дәрілік заттар. Вирусқа қарсы тікелей әсер ететін дәрілік заттар. Нейраминидаза тежегіштері. Осельтамивир.

АТХ коды J05AH02

Әсер ету механизмі

Осельтамивир фосфаты белсенді метаболиттің (осельтамивир карбоксилатының) туындысы болып табылады. Белсенді метаболит вирион беткейінде орналасқан гликопротеиндер болып табылатын тұмау вирусының нейраминидаза ферменттерінің селективті тежегіші болып табылады. Нейраминидаза вирустық ферментінің белсенділігі вирус инфекция жұқтырған жасушалардан пайда болған вирустық бөлшектерді босату және вирустың организмге одан әрі таралуы үшін маңызды.

Осельтамивир карбоксилаты *in vitro* А және В тұмауы вирусының нейраминидазаларын тежейді. Осельтамивир фосфаты тұмау вирусының өсуін тежейді және оның *in vitro* репликациясын тежейді. Осельтамивирді пероральді қабылдау адам күніне екі рет 75 мг қабылдағанға ұқсас дозаларда жануарларға тұмау модельдерін сынауда А және В тұмауы вирусының *in vivo* репликациясы мен патогенділігін тежейді. Осельтамивирдің А және В тұмауына қатысты вирусқа қарсы белсенділігі дені сау еріктілерде түрткі сынамалары бар эксперименттік зерттеулермен расталды.

Клиникалық оқшауланған А тұмауы үшін нейраминидаза ферментіне қатысты осельтамивирдің тежегіш концентрациясының медианасының (IC50) мәні 0.1 нМ-ден 1.3 нМ-ге дейін, В тұмауы үшін 2.6 нМ болды. Жарияланған зерттеу нәтижелерінде В тұмауы үшін IC50 – ден 8.5 нМ-ге дейін жоғары мәндер туралы хабарлады.

Клиникалық зерттеулер

Тұмау инфекциясын емдеу

Қолдану көрсеткіштері А тұмауы басым инфекция болған табиғи тұмаудың клиникалық зерттеулеріне негізделген.

Осельтамивир тұмау вирусы туындаған ауруларға қатысты ғана тиімді. Сондықтан статистикалық талдау деректері тұмау вирусы инфекциясын жұқтырған пациенттер үшін ғана ұсынылған. Оң және теріс нәтижелері бар пациенттерді қамтитын зерттелетін популяцияда тұмау вирусының (ИТТ) РНҚ-на кері транскриптаза полимеразды тізбекті реакция, бастапқы тиімділік тұмау вирусын анықтаудың теріс нәтижесі бар пациенттер санына пропорционалды түрде төмендеді. Ем қабылдайтын барлық популяцияда тұмау вирусын инфекциясын жұқтыру рекрутирленген пациенттердің 67% - ында (46% - дан 74% - ға дейін) расталған. Ересек пациенттердің ішінде тұмау вирусының болуы зертханалық түрде 64% - да расталды, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі және/немесе респираторлық аурулары бар барлық пациенттердің ішінде тұмау вирусының болуы зертханалық түрде 62% - да расталды. ІІІ фазаның барлық клиникалық зерттеулеріне осы аймақтағы тұмау вирусының айналымы кезеңінде ғана пациенттер енгізілді.

13 және одан үлкен жастағы ересектер мен жасөспірімдер

Зерттеулерге ең болмағанда бір респираторлық симптоммен (жөтел, назальді симптомдар, тамақ ауруы) және кем дегенде бір жүйелі симптоммен (бұлшықеттердегі ауырсыну, қалтырау/тершендік, дімкәстік, әлсіздік немесе бас ауруы) бірге жүретін ≥ 37.8 °C қызбасы бар соңғы 36 сағатта аурудың белгілері туралы хабарлаған пациенттер енгізілді. 5 күн ішінде күніне екі рет 75 мг дозада осельтамивир алған тұмау вирусын (n=2413) анықтаудың оң нәтижесі бар барлық ересектер мен жасөспірімдердің

біріктірілген талдауында плацебо тобымен салыстырғанда аурудың орташа ұзақтығы бір күнге 5.2 күннен (95% СА 4.9-5.5 күн) 4.2 күнге дейін (95% СА 4.0-4.4 күн; $p \leq 0.0001$) қысқаруы байқалды.

Бактерияға қарсы препараттармен (негізінен бронхит) емдеуді талап ететін төменгі тыныс алу жолдары жағынан асқынулар туындаған пациенттердің үлесі плацебо тобындағы 12.7% - дан (135/1063) 8.6% - ға дейін (116/1350) осельтамивирмен ($p=0.0012$) ем қабылдаған пациенттерде азайды.

Жоғары қауіп тобындағы пациенттердегі тұмауды емдеу

Егде жастағы пациенттерде (≥ 65 жас) және жүрек және/немесе тыныс алу жолдарының созылмалы аурулары бар, 5 күн ішінде күніне екі рет 75 мг осельтамивир алған пациенттерде тұмаудың орташа ұзақтығы айтарлықтай азайған жоқ. Осельтамивирмен емдеу тобында қызба ұзақтығы бір күнге азайды. Осельтамивирдің әсерімен тұмау вирусын анықтаудың оң нәтижесі бар қарт пациенттерде осельтамивирмен ($p=0.0156$) ем қабылдаған пациенттерде плацебо тобындағы 19% - дан (52/268) бастап (29/250) антибиотиктермен (негізінен бронхит) емдеуді талап ететін төменгі тыныс алу жолдары жағынан асқыну жиілігі едәуір азайды.

Жүрек және/немесе тыныс алу жолдарының созылмалы ауруларынан зардап шегетін тұмау вирусын анықтаудың оң нәтижесі бар пациенттерде антибиотиктермен емдеуді (негізінен бронхит) талап ететін төменгі тыныс алу жолдарының инфекцияларының аралас жиілігі плацебо тобында 17% (22/133) және осельтамивир алған топта – 14% (16/118) ($p=0.5976$) құрады.

Жүктілердегі тұмауды емдеу

Осельтамивирді жүктілік кезеңінде қолдануға бақыланатын клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ, алайда, тіркеуден кейінгі тәжірибе мен сырқаттанушылықтың/өлімнің неғұрлым төмен көрсеткіштерін көрсететін ретроспективті бақылау зерттеулерінің деректеріне негізделген пациенттердің осы популяциясында дозалау режимінің артықшылықтарының дәлелі бар. Фармакокинетикалық талдау нәтижелері белсенді метаболиттің төмен экспозициясын көрсетеді, алайда жүктілік кезінде тұмауды емдеу немесе профилактика кезінде препарат дозасын түзету ұсынылмайды

Балалардағы тұмауды емдеу

Қатарлас аурулары жоқ (65% тұмау инфекциясына қатысты оң) 1-12 жас аралығындағы (орташа жасы 5.3 жас), жоғары температурасы (≥ 37.8 °C), жөтел немесе тұмауы бар балалар қатысқан зерттеулерде ауру жұқтырған пациенттердің 67% – ы А типті тұмау вирусын, 33% - ы В типті тұмау вирусын жұқтырған. Ауру симптомдары пайда болғаннан кейін 48 сағат ішінде басталған осельтамивирмен емдеу ауруды емдеуге қажетті уақытты плацебомен салыстырғанда едәуір 1.5 күнге (95% СА 0.6-2.2 күн; $p < 0.0001$) қысқартты (бұл денсаулықтың, белсенділіктің қалыпты жағдайын бір мезгілде қалпына келтіру, дене температурасының төмендеуі, жөтелді және тұмауды басу ретінде анықталды). Осельтамивирді қабылдау плацебо тобындағы жедел отиттің даму жиілігін 26.5% - дан (53/200) осельтамивир тобындағы 16% - ға (29/183) дейін ($p=0.013$) азайтты. Тағы бір зерттеуге 6-12 жас аралығындағы 334 демікпесі бар бала кірді, олардың 53.6% - ы тұмау вирусына қатысты оң болды. Осельтамивир алған топта аурудың орташа ұзақтығы айтарлықтай азайған жоқ. Осы популяцияда 6 күнге (емдеудің соңғы күні) қарқынды дем шығару көлемі 1 секунд ішінде осельтамивир қабылдаған топта 10.8% - ға ұлғайды, плацебо тобындағы 4.7% - бен салыстырғанда ($p=0.0148$).

В тұмауы инфекциясын емдеу

Жалпы алғанда, тұмау вирусына қатысты оң популяцияның 15% - ы В тұмауы вирусы инфекциясын жұқтырған; әртүрлі зерттеулердің деректері бойынша-1-ден 33% - ға дейін. В тұмауы бар пациенттерде аурудың орташа ұзақтығы әртүрлі зерттеулердегі емдеу топтары арасында айтарлықтай ерекшеленбеген. Талдау жүргізу үшін зерттеуге

енгізілген В тұмауы вирусын жұқтырған барлық 504 пациенттің деректері біріктірілді. Осельтамивирді қабылдау барлық симптомдарды 0.7 күнге (95% СА 0.1-1.6 күн; плацебомен салыстырғанда қызба ұзақтығы (≥ 37.8 °C), жөтел және тұмау бір күнге (95% СА 0.4-1.7 күн; $p < 0.001$).

Тұмаудың профилактикасы

Осельтамивирдің табиғи жағдайларда тұмаудың профилактикасының тиімділігі отбасында қарым-қатынастан кейін және екі маусымдық профилактика зерттеулерінде көрсетілді. Барлық зерттеулерде тиімділіктің алғашқы көрсеткіші зертханалық диагностикаланатын тұмаудың пайда болу жиілігі болды. Тұмау вирусының вируленттілігі болжанбайды және аймақ шегінде және маусымнан маусымға қарай өзгереді, сондықтан тұмаудың алдын алу үшін емдеуді қажет ететін адамдар саны да өзгереді.

Қарым-қатынастан кейінгі профилактика

Тұмаумен ауыратын науқастармен қарым-қатынаста болған адамдарда бір зерттеуде (12.6% тұмауға қарсы вакцинацияланды), күніне бір рет 75 мг осельтамивирді қолдануды бастады, науқаста симптомдар дамығаннан кейін екі тәулік ішінде және 7 күн емдеуді жалғастырды. Тұмау диагнозы 377-нің 163-інде расталды. Осельтамивир плацебо тобында 24/200-ден (12%) 2/205 (1%) дейінгі, осельтамивир тобында (92% кемуі [95% СА 6-16, $p \leq 0.0001$]) клиникалық анықталған тұмау жиілігін едәуір азайтты. Тұмаудың расталған инфекциясы бар науқастармен байланыста болған адамдарда емдеуді қажет ететін жағдайлар саны инфекция көзінің инфекциялық статусына қарамастан (NNT – number needed to treat) 10 (95% СА 9-12); 16 барлық зерттеу қатысушыларында (ITT) (95% СА 15-19) құрады.

Табиғи жағдайда тұмаудың алдын-алудағы осельтамивирдің тиімділігі инфекция жұқтыру көзі ретінде де, байланыста болған адамдар ретінде де ересектермен, жасөспірімдермен және 1 жастан 12 жасқа дейінгі балалармен байланыста болғаннан кейінгі профилактика зерттеулерінде көрсетілген. Бұл зерттеудің тиімділігінің алғашқы көрсеткіші отбасылардағы зертханалық және клиникалық диагноз қойылған тұмаудың жиілігі болды. Осельтамивирдің профилактикасы 10 күнге созылды. Бүкіл популяцияда отбасыларда зертханалық және клиникалық диагноз қойылған тұмаудың жиілігі профилактикалық ем алмаған топтағы 20%-дан (27/136) профилактика алған топта 7% - ға дейін (10/135), (62.7% төмендеп [95% СА 26.0-81.2; $p = 0.0042$]) азайды. Тұмауды жұқтыру көздері бар отбасыларда тұмаудың пайда болу жиілігі профилактикалық ем алмаған топтағы 26%-дан (23/89) профилактика алған топта (9/84) 11% - ға дейін (58.5% азаю [95% СА 15.6-79.6; $p = 0.0114$]) азайды.

1-12 жастағы балалардың кіші тобында клиникалық диагноз қойылған жағдайларының жиілігі профилактикалық ем алмаған топтағы 19%-дан (21/111) тұмаудың зертханалық және профилактика алған топтағы 7% - ға (7/104) дейін (64.4% азаю [95% СА 15.8-85.0; $p = 0.0188$]) едәуір азайды. Зерттеудің басында әлі жұқпаған балалардың арасында зертханалық және клиникалық диагноз қойылған тұмау жағдайларының жиілігі профилактика алмаған топтағы 21%-дан (15/70) профилактика алған топтағы 4% - ға (2/47) дейін төмендеді (80.1% төмендеуі [95% СА 22.0-94.9; $p = 0.0206$]). Бүкіл зерттеу популяциясы (ITT) үшін NNT балалар популяциясында 9 (95% СА 7-24) және расталған көздермен байланыста болған балалар популяциясында 8 (95% СА 6, жоғарғы шек анықталмайды) болды.

Тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика

Вакцинацияланбаған және қатарлас ауруларсыз ересектер қатысқан екі зерттеудің біріккен талдауында тұмаудың өршуі кезінде алты апта ішінде күніне бір рет 75 мг осельтамивирді қабылдау плацебо тобындағы клиникалық айқындалған тұмаудың даму жиілігін 25/519 (4.8%)-дан осельтамивир тобында (76% кему (95% СА 1.6-5.7) 6/520 (1.2%) дейін едәуір азайтты; $p = (0.006)$. NNT бұл зерттеуде 28 (95% СА 24-50) болды.

Қарттар үйінде тұратын егде адамдар арасында жүргізілген зерттеуде қатысушылардың 80% зерттеу жүргізу кезеңінде вакцинация алған, 75 мг осельтамивирді алты апта ішінде күніне бір рет қабылдау плацебо тобындағы клиникалық айқындалған тұмаудың жиілігін 12/272-ден (4.4%) осельтамивир тобындағы 1/276-ға (0.4%) дейін (92% азайту [95% СА 1.5-6.6; $p=0.0015$]) едәуір азайтты. NNT бұл зерттеуде 25 (95% СА 23-62) болды.

Тұмаудың иммунитет тапшылығы бар пациенттердегі профилактикасы

Тұмаудың маусымдық профилактикасын жасырын салыстырмалы плацебо бақыланатын рандомизацияланған зерттеу иммунитет тапшылығы бар 475 пациентте (паренхиматозды ағзаларды трансплантациялаған 388 пациент [195 – плацебо, 193 – осельтамивир], бағаналы жасушаларды трансплантациялаған 87 пациентте [43 – плацебо, 44 – осельтамивир], басқа иммунитет тапшылығы жағдайлары бар пациенттерде енгізілген жоқ), оның ішінде 1-12 жастағы 18 бала. Бұл зерттеуде бағалаудың негізгі критерийі өсіріндіде және/немесе серологиялық (антиденелер титрінің 4 есе ұлғаюы) расталған зертханалық және клиникалық диагностикаланған тұмаудың жиілігі болды. Зертханалық және клиникалық диагностикалық тұмаудың жиілігі плацебо тобында 2.9% (7/238) және осельтамивир тобында 2.1% (5/237) (95% СА 2.3% -4.1%; $p=0.772$) құрады.

Ықтимал асқынулар қаупін төмендетуге бағытталған арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ.

Осельтамивирге төзімділігі

Клиникалық зерттеулер: сезімталдығы төмен немесе осельтамивирге айқын төзімділігі бар тұмау вирустарының пайда болу қаупі "Рош" компаниясы демеушілігімен жүргізілген клиникалық зерттеулер барысында зерттелді. Осельтамивираға резистенттіліктің дамуы емдеу барысында ересектерге қарағанда балаларда жиі байқалды, бұл ретте резистенттіліктің туындау жиілігі ересектерде <1% - дан және 1 жасқа дейінгі нәрестелерде 18% - ға дейін өзгерді. Осельтамивирге төзімді вирусты тасымалдаушы балалар жалпы вирусты осы препаратқа сезімтал вирусты тасымалдаушыларға қарағанда ұзақ уақыт бөлген. Алайда, емдеу барысында дамып келе жатқан осельтамивирге төзімділігі емдеу тиімділігіне әсер етпеді және тұмау симптомдарының ұзақ уақыт сақталуын тудырмады

Қазіргі уақытта иммундық супрессиясы жоқ пациенттерде тұмаудың жанасудан кейінгі (7 күн), үй шаруашылықтары топтарындағы жанасудан кейінгі (10 күн) және маусымдық (42 күн) тұмау профилактикасының клиникалық зерттеулерінде препаратты қолданумен байланысты дәрілік төзімділіктің дамуының дәлелі жоқ. Иммун тапшылығы бар пациенттерде препаратты 12 апталық профилактикалық қолдану кезеңінде резистенттілік байқалмады.

Пациенттер популяциясы	Төзімділікке әкелетін мутациялары бар пациенттер (%)	
	Фенотиптеу*	Генотиптеу және фенотиптеу*
Ересектер және жасөспірімдер	4/1245 (0.32 %)	5/1245 (0.4 %)
Балалар (1-12 жас)	19/464 (4.1 %)	25/464 (5.4 %)

* Толық генотиптеу барлық зерттеулерде жүргізілді.

Осельтамивирге сезімталдықтың төмендеуімен астасқан табиғи мутациялар осельтамивир алмаған науқастарда бөлінген А және В тұмауы вирустарында *in vitro* анықталды. Осельтамивирмен емдеу кезінде іріктелген резистентті штаммдар қалыпты иммунитеті бар пациенттерде де, иммун тапшылығы бар пациенттерде де бөлінді. Иммун тапшылығы бар пациенттерде және тым кіші жастағы балаларда емдеу кезінде

осельтамивирге төзімді вирустардың даму қаупі жоғары болды.

Осельтамивир алған пациенттерден бөлінген осельтамивирге төзімді вирустар және осельтамивирге төзімді тұмау вирусының зертханалық штамдарында N1 және N2 нейраминидаза мутациялары болды. Тұрақтылық мутациясында вирустың қосалқы типтеріне спецификалық болу үрдісі болды. 2007 жылдан бастап H1N1 маусымдық штамдарының H275Y мутациясымен байланысты табиғи тұрақтылық анда-санда анықтала бастады. Осельтамивирге сезімталдық және мұндай вирустардың таралуы жыл мезгілі мен аймаққа байланысты өзгереді. 2008 жылы H275Y Еуропада H1N1 тұмауының айналымдағы штамдарының >99% - ынан табылды. 2009 жылы H1N1 тұмауы ("шошқа тұмауы") осельтамивирге біркелкі сезімтал болды, тек емдік және профилактикалық режимде тұрақтылық туралы анда-санда хабарламалар байқалды.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Осельтамивир асқазан-ішек жолында осельтамивир фосфатын (ізашар дәрі) пероральді қабылдағаннан кейін оңай сіңеді және бауыр эстеразаларының әсерінен жоғары дәрежеде белсенді метаболитке (осельтамивир карбоксилаты) айналады. Ішке қабылданған дозаның кемінде 75% белсенді метаболит түрінде жүйелі қан ағымына түседі. Ізашар дәрінің концентрациясы белсенді метаболиттің 5% - дан азын құрайды. Ізашар дәрінің және плазмадағы белсенді метаболиттің концентрациясы дозаға пропорционалды және тамақтануға байланысты емес.

Таралуы

Адамда белсенді метаболиттің (осельтамивир карбоксилаты) таралуының орташа көлемі шамамен 23 л – организмнің жасушадан тыс сұйықтығының көлеміне баламалы көлемде. Нейраминидазаның белсенділігі табиғатынан жасушадан тыс болғандықтан, осельтамивир карбоксилаты тұмау вирусының барлық таралу нүктелерінде таралады. Белсенді метаболиттің плазма ақуыздарымен байланысы шамалы (шамамен 3%).

Биотрансформация

Осельтамивир бауыр эстеразалары арқылы осельтамивир карбоксилатына толығымен айналады. *In vitro* зерттеулері осельтамивир мен белсенді метаболит P450 цитохромының изоэнзимдерінің субстраттары немесе тежегіштері емес екенін көрсетеді. *In vivo* зерттеулері қандай да бір компоненттерді конъюгациялаудың екінші фазасын анықтаған жоқ.

Элиминациясы

Сіңгеннен кейін осельтамивир негізінен (>90%) осельтамивир карбоксилатына конверсиялау жолымен элиминацияланады. Ең жоғары концентрацияға жеткеннен кейін белсенді метаболиттің жартылай шығарылу уақыты 6-дан 10 сағатқа дейін болады. Белсенді метаболит бүйрек арқылы толығымен шығарылады. Бүйрек клиренсі (18.8 л/сағ) шумақтық сүзіліс жылдамдығынан (7.5 л / сағ) асады, бұл гломерулярлық фильтрациядан басқа, тубулярлық секрецияның да жүретінін көрсетеді. Ішке қабылданған, радиологиялық белгіленген дозаның 20% - дан азы нәжіспен бөлінеді.

Дозаға байланыстылығы (байланыссыздығы)

Осельтамивир және оның белсенді метаболиті осельтамивир карбоксилатының фармакокинетикасы дозаға байланысты болып табылады. Қан плазмасындағы осельтамивир мен осельтамивир карбоксилаты концентрациясының артуы 20-дан 1000 мг-ға дейінгі диапазонда бір реттік қабылдаудан кейінгі және 5 күн ішінде күніне екі рет қайталанатын 75 мг-дан 450 мг-ға дейінгі диапазонда болатын дозаның ұлғаюына пропорционалды.

Ерекше популяциялар

Бүйрек жеткіліксіздігі

Әр түрлі дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде 5 күн ішінде тәулігіне екі рет 100 мг осельтамивир фосфатын қолдану осельтамивир карбоксилаттың

концентрациясы бүйрек функциясының азаюына кері пропорционалды болатынын көрсетті (4.2-бөлімін қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі

In vitro зерттеулерінің негізінде осельтамивир немесе оның белсенді метаболиттері концентрациясының айтарлықтай артуы күтілмейді және бұл бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде клиникалық зерттеулерде расталған (4.2- бөлімін қараңыз).

Егде пациенттер

Егде жастағы пациенттерде белсенді метаболиттің концентрациясы (65-78 жас) тұрақты концентрация фазасында осельтамивир салыстырмалы дозада алған 65 жасқа толмаған ересектерден 25-35% - ға жоғары болды. Егде жастағы жартылай шығарылу кезеңдері жас ересектерде ұқсас болды. Дәрілік заттың концентрациясы мен жағымдылығы негізінде егде жастағы пациенттерге, егер бүйрек функциясының ілеспелі ауыр бұзылуы болмаса (креатинин клиренсі 60 мл/мин кем) доза түзету қажет емес (4.2 бөлімін қараңыз).

Балалар популяциясы

1 жасқа дейінгі сәбилер

Пандемия кезіндегі 1 жасқа дейінгі нәрестелерде тұмаудың жанасудан кейінгі профилактикасы

1 жасқа дейінгі нәрестелерде препаратты тәулігіне бір рет 3 мг/кг дозада қолдануды модельдеу нәтижелері препараттың экспозициясы ересектерде тәулігіне бір рет 75 мг дозалау режиміндегідей диапазонда немесе одан асатындығын көрсетеді. Препараттың экспозициясы 1 жасқа дейінгі сәбилерді емдеу кезінде байқалған экспозициядан аспайды (тәулігіне екі рет 3 мг/кг) және қауіпсіздік бейінін салыстыруға болады деп күтілуде (4.8-бөлімді қараңыз). <1 жастағы нәрестелерде тұмаудың профилактикасы бойынша клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ.

Жаңа туған нәрестелер мен 1 жасқа толмаған балалар

Энфлувир препаратының фармакокинетикасы, фармакодинамикасы және қауіпсіздігі 1 жасқа дейінгі тұмау жұқтырған балаларды қамтитын екі бақыланбайтын ашық зерттеулерде бағаланды (n=135). Дене салмағы бойынша түзетілген белсенді метаболиттің клиренс деңгейі 1 жасқа дейінгі пациенттерде төмендеді. Метаболиттің концентрациясы осы жас тобындағы балаларда да анағұрлым вариабельді.

Қолда бар деректер 0-12 айлық балаларда 3 мг/кг дозасы Энфлувир препаратын ұсынылған дозада қабылдаған кезде (4.1 және 4.2-бөлімдерді қараңыз) үлкен жастағы балалар мен ересектердегі осындаймен салыстырылатын тиімділік пен қауіпсіздік бейінін қамтамасыз етуді болжайтын ізашар дәрі мен белсенді метаболиттің концентрациясына қол жеткізуге мүмкіндік беретінін көрсетеді. Хабарланған жағымсыз реакциялар үлкен жастағы балалардың қауіпсіздік бейінімен салыстырарлық болды.

1 жасқа дейінгі балаларда тұмаудың жанасудан кейінгі профилактикасы туралы мәліметтер жоқ. Тұмау эпидемиясы кезіндегі профилактика 12 жасқа дейінгі балаларда зерттелмеген.

Жүктілер

Жалпыланған популяциялық фармакокинетикалық талдау Энфлувир препаратын дозалау режимі жүкті емес әйелдердегі осындай көрсеткіштермен салыстырғанда жүктілік кезінде белсенді метаболиттің неғұрлым төмен концентрациясына (орташа алғанда барлық триместрлер бойы 30%) алып келетінін көрсетеді. Алайда, болжамды төмен концентрация тежеуші концентрациядан (TK95) асып түседі және тұмау вирусының штаммдарының ауқымы үшін емдік деңгейде. Бұдан басқа, бақылау зерттеулерінің деректеріне негізделген пациенттердің осы популяциясында дозалаудың осы режимінің пайдасының дәлелі бар. Осылайша, тұмауды емдеу немесе оның профилактикасы мақсатында жүктілік кезінде дозаны реттеу ұсынылмайды (4.6-бөлімін қараңыз)

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Фармакологиялық қауіпсіздікті, геноуыттылықты және созылмалы уыттылықты зерттеу жөніндегі стандартты зерттеулер негізінде алынған клиникаға дейінгі деректер адам үшін ерекше қауіптілікті анықтамады. Кеміргіштерде жүргізілген канцерогендік әлеуетті стандартты зерттеулердің нәтижелері зерттеуге қатысатын кеміргіштердің түрлері үшін типтік болып табылатын кейбір ісіктердің пайда болуының дозасына тәуелді үрдісін көрсетті. Концентрациялардың рұқсат етілген шектерін адамдар үшін болжанған дозаларды қабылдау кезінде күтілетін концентрациялармен салыстыра отырып, бұл нәтижелер Энфлувир препаратын тіркелген көрсеткіштер бойынша қолдану кезіндегі қауіп мен пайдасының арақатынасын өзгертпейді.

Осельтамивирдің тератогендігін 1500 мг/кг/тәулік (егеуқұйрықтарда) және 500 мг/кг/тәулік (үй қояндарында) дейінгі дозада тексеру зерттеулерінде эмбриофетальді дамуға әсер табылмады. Препараттың 1500 мг/кг/тәулігіне дейінгі дозадағы егеуқұйрықтардың фертильділігіне әсерін зерттеу екі жыныстағы жануарлардың репродуктивті функциясына зиянды әсер етпеді. Егеуқұйрықтардың антенатальді және постнатальді даму кезеңдерін зерделеу жөніндегі зерттеулерде осельтамивирді 1500 мг/кг/тәулік дозада енгізген кезде туу кезеңінің ұлғаюы байқалды: адам үшін экспозиция мен егеуқұйрықтарда (500 мг/кг/тәулік) ең жоғары әсер етпейтін доза арасындағы қауіпсіздік шегі осельтамивир үшін 480 есе жоғары, ал оның белсенді метаболиті үшін - 44 есе жоғары. Ұрықтың экспозициясы ананың осындайының 15-20% - ын құрады.

Осельтамивир және белсенді метаболит емізетін егеуқұйрықтардың сүтіне енеді. Осельтамивир немесе белсенді метаболит емшек сүтімен бөлінетіні белгісіз. Жануарларда зерттеулерде алынған деректердің экстраполяциясы нәтижелері бойынша олардың емшек сүтіндегі мөлшері тиісінше 0.01 мг/тәулігіне және 0.3 мг/тәулігіне болуы мүмкін.

Теңіз шошқаларындағы зерттеулер тері сенсбилизациясының әлеуетін көрсетті. Осельтамивир белсенді субстанциясының ең жоғары дозаларын енгізген кезде сыналған теңіз шошқаларының шамамен 50% - ында эритема түрінде терінің сенсбилизациясы байқалды. Сондай-ақ, үй қояндарында көздің тітіркенуі анықталды.

Осельтамивир фосфатының өте жоғары ішілетін бір реттік дозалары (ең жоғары дозасы 1310 мг/кг) ересек егеуқұйрықтарға әсер етпеген кезде, осы дозалар егеуқұйрықтардың жетілмеген 7 күндік төлдеріне уытты әсер етті, оның ішінде жануарлардың өлуіне әкеп соқты. Мұндай реакциялар 657 мг/кг және одан жоғары дозаларды пайдалану кезінде байқалды. Постнаталдық кезеңнің 7-ден 21-күніне дейін тәулігіне 500 мг/кг дозада созылмалы енгізу кезінде жағымсыз әсерлер байқалған жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Сорбитол

Титанның қостотығы

Натрий бензоаты

Ксантан шайыры

Натрий дигидроцитраты

Натрий цитраты

Натрий сахаринаты

Шабдалы хош иістендіргіші

Банан хош иістендіргіші

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

2 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Құрғақ жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Дайындалған суспензияны 25 °C температурада 10 күн бойы немесе тоңазытқышта 17 күн бойы сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Препаратты полиэтиленді қақпағы бар янтарь түсті шыны құтыға салады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге УК – лакты картон қорапшаға салынған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.

Фармацевт Энфлувир суспензиясын пациентке тікелей берер алдында дайындауы тиіс.

Ішке қабылдау үшін суспензия дайындау әдісі

Энфлувир препаратының қаптамасына салынған шприцтерді ғана пайдалану керек.

1. Құтының ішіндегісін сілкіп, жабық құтыны бірнеше рет қағу керек.

2. Құтыдағы белгіленген сызықтың шамамен 2/3 бөлігіне дейін ауыз су қосып, құтыны мұқият сілкіңіз. Бұдан әрі құтыда белгіленген сызыққа дейін қосымша ауыз суды (қалған 1/3) қосып, құтының ішіндегісін тағы да шайқау керек.

3. Құтының қақпағын ашып, шприцті қою керек.

Пациентке ақпараттық парақ және ішке қабылдау үшін шприц / қасық берілуі тиіс. Сұйылтылған суспензияның жарамдылық мерзімін құтының заттаңбасында көрсету ұсынылады.

Утилизациялауға қойылатын ерекше талаптар жоқ.

Пайдаланылмаған кез-келген препарат немесе қалдықтар қолданыстағы заңнамаға сәйкес утилизациялануы тиіс.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

АТАБАЙ КИМЬЯ САН. БЕ ТИДЖ. А.С

Acibadem Mahallesi, Koftuncu Sokak, No:3/1

Kadıköy, Стамбул, Түркия

тел: +90 (216) 326 69 65

Электронды пошта: info@atabay.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Алматы қ., 1 ш. а., 61/1 үй, Қазақстан Республикасы

«Управляющая компания WHITE SAIL» ЖШС

Тел/факс: +7 777 727 27 07

Электронды пошта: whitesail20@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні:

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн:

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>