ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СЕЛЬТАВІР

(SELTAVIR)

Склад:

діюча речовина: озельтамівір;

1 капсула тверда містить озельтамівіру фосфату еквівалентно озельтамівіру 30 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, тальк, повідон, натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат, тверда желатинова капсула № 4;

склад капсули: заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин, вода очищена;

1 капсула тверда містить озельтамівіру фосфату еквівалентно озельтамівіру 45 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, тальк, повідон, натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат, тверда желатинова капсула № 4;

склад капсули: заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин, вода очищена;

1 капсула тверда містить озельтамівіру фосфату еквівалентно озельтамівіру 75 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, тальк, повідон, натрію кроскармелоза, натрію стеарилфумарат, тверда желатинова капсула № 2;

склад капсули: заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин, вода очищена.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

30 мг: тверді желатинові капсули № 4 з кришечкою та корпусом світло-жовтого кольору, з маркуванням синім кольором «30 mg» на кришечці та «М 53» – на корпусі, що містять гранули від білого до майже білого кольору;

45 мг: тверді желатинові капсули № 4 з кришечкою та корпусом сірого кольору, з маркуванням синім кольором «45 mg» на кришечці та «М 54» – на корпусі, що містять гранули від білого до майже білого кольору;

75 мг: тверді желатинові капсули № 2 з кришечкою світло-жовтого кольору та корпусом сірого

кольору, з маркуванням синім кольором «75 mg» на кришечці та «M 55» – на корпусі, що містять гранули від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Інгібітори нейрамінідази. Озельтамівір. Код АТХ J05A H02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Озельтамівіру фосфат є пропрепаратом активного метаболіту (озельтамівіру карбоксилату). Активний метаболіт є селективним інгібітором ферменту нейрамінідази вірусів грипу, що являє собою глікопротеїн на поверхні віріона. Активність вірусного ферменту нейрамінідази є важливою для проникнення вірусу в неінфіковані клітини, вивільнення новоутворених вірусних частинок з інфікованих клітин та подальшого поширення вірусу в організмі.

Озельтамівіру карбоксилат інгібує нейрамінідазу вірусів грипу типів А та В *in vitro*. Озельтамівіру фосфат пригнічує реплікацію вірусу та його патогенність *in vitro*. Озельтамівір при пероральному застосуванні пригнічує реплікацію вірусів грипу типів А та В та його патогенність на моделях грипозної інфекції у тварин *in vivo* при антивірусній експозиції, що досягалася у людини при застосуванні дози 75 мг 2 рази на добу.

Антивірусна активність озельтамівіру була підтверджена щодо вірусів грипу типів А та В в експериментальних дослідженнях у здорових добровольців.

Значення IC_{50} озельтамівіру для ферменту нейрамінідази клінічних ізолятів вірусів грипу А коливалися від 0,1 до 1,3 нмоль, а для вірусів грипу В становили 2,6 нмоль. В опублікованих даних досліджень відзначалися вищі значення IC_{50} для вірусів грипу В з медіаною 8,5 нмоль.

Резистентність до озельтамівіру

Клінічні дослідження. Ризик появи вірусів грипу зі зниженою чутливістю або вираженою резистентністю до озельтамівіру вивчався під час клінічних досліджень. Розвиток резистентності до озельтамівіру у вірусу під час лікування спостерігався частіше у дітей, ніж у дорослих, варіюючи від менше 1 % у дорослих до 18 % у немовлят віком до 1 року. Діти-носії вірусу, резистентного до озельтамівіру, загалом виділяли вірус протягом більш тривалого періоду порівняно з такими із нерезистентним вірусом. Однак спричинена лікуванням резистентність до озельтамівіру не впливала на відповідь на лікування та не призводила до подовження симптомів грипу.

Загалом більш висока частота резистентності до озельтамівіру спостерігалася у дорослих та підлітків з ослабленим імунітетом, які отримували стандартну або подвійну дозу озельтамівіру протягом 10 днів [14,5 % (10/69) у групі стандартної дози та 2,7 % (2/74) у групі подвійної дози], порівняно з даними досліджень за участю дорослих та підлітків без інших захворювань, які отримували лікування озельтамівіром. Більшість дорослих пацієнтів, у яких розвинулася резистентність, були пацієнтами після трансплантації (8/10 пацієнтів у групі стандартної дози та 2/2 пацієнтів у групі подвійної дози). Більшість пацієнтів з вірусом, резистентним до

озельтамівіру, були інфіковані вірусом грипу типу А та виділяли вірус протягом більш тривалого терміну.

Частота резистентності до озельтамівіру у дітей з ослабленим імунітетом (≤ 12 років), які отримували лікарський засіб Сельтавір у двох дослідженнях, дорівнювала 20,7 % (6/29). Із шести дітей з ослабленим імунітетом, у яких спостерігався розвиток резистентності до озельтамівіру протягом лікування, 3 пацієнти отримували стандартну дозу і 3 пацієнти — високу (подвійну або потрійну) дозу. Більшість із них мали гострий лімфоїдний лейкоз і були віком ≤ 5 років.

Частота розвитку резистентності до озельтамівіру в клінічних дослідженнях

Популяція пацієнтів	Пацієнти з мутаціями резистентності (%)	
	Фенотипування*	Гено- та фенотипування*
Дорослі та підлітки	0,88 % (21/2382)	1,13 % (27/2396)
Діти (1—12 років)	4,11 % (71/1726)	4,52 % (78/1727)
Немовлята (< 1 року)	18,31 % (13/71)	18,31 % (13/71)

*Повне генотипування в усіх дослідженнях не проводилося.

Профілактика грипу

Немає підтвердження виникнення резистентності до лікарського засобу, асоційованої із застосуванням препарату Сельтавір, у проведених на сьогодні клінічних дослідженнях профілактики грипу після контакту (7 днів), членам сім'ї після контакту (10 днів) та сезонної профілактики грипу (42 дні) у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Під час 12-тижневого дослідження профілактики у пацієнтів з ослабленим імунітетом виникнення резистентності не спостерігалося.

Клінічні дані та дані спостережень. У вірусах грипу типу А та В, виділених у пацієнтів без експозиції озельтамівіром, *in vitro* були виявлені природні мутації, асоційовані зі зниженою чутливістю до озельтамівіру. Резистентні штами, відібрані під час лікування озельтамівіром, були виділені у пацієнтів з нормальним та ослабленим імунітетом. У пацієнтів з ослабленим імунітетом та дітей молодшого віку ризик розвитку резистентності до озельтамівіру під час лікування вірусу більш високий.

Було виявлено, що резистентні до озельтамівіру віруси, виділені у пацієнтів, які застосовували озельтамівір, та резистентні до озельтамівіру лабораторні штами вірусів грипу містять мутації в нейрамінідазах N1 та N2. Мутації резистентності мали тенденцію бути специфічними до вірусного підтипу. З 2007 року спорадично виявлялася резистентність, що виникала природним шляхом та була асоційована з мутацією H275Y, у сезонних штамах H1N1. Як виявилося, чутливість до озельтамівіру та поширеність таких вірусів змінюється сезонно та географічно. У 2008 році H275Y була виявлена у > 99 % циркулюючих ізолятів грипу H1N1 у Європі. У 2009 році вірус грипу H1N1 («свинячий грип») був майже однорідно чутливим до озельтамівіру, при цьому надходили спорадичні повідомлення про резистентність при застосуванні препарату з метою профілактики та лікування.

Фармакокінетика

Всмоктування

Після перорального прийому озельтамівіру фосфат (пропрепарат) легко всмоктується у травному тракті і значною мірою перетворюється на активний метаболіт (озельтамівіру карбоксилат) під дією печінкових естераз. Не менше 75 % прийнятої внутрішньо дози потрапляє у системний кровообіг у вигляді активного метаболіту, менше 5 % – у вигляді вихідного препарату. Плазмові концентрації як пропрепарату, так і активного метаболіту пропорційні дозі, тому не залежать від одночасного застосування з їжею.

Розподіл

У людини середній об'єм розподілу активного метаболіту у рівноважному стані (приблизно 23 л) – об'єм, еквівалентний об'єму позаклітинної рідини організму. Оскільки активність нейрамінідази є позаклітинною, озельтамівіру карбоксилат досягає всіх основних місць локалізації грипозної інфекції.

Зв'язування активного метаболіту з білками плазми крові людини низьке (приблизно 3 %).

Метаболізм

Озельтамівір значною мірою перетворюється на озельтамівіру карбоксилат під дією естераз, що знаходяться переважно в печінці. Ні озельтамівіру фосфат, ні активний метаболіт не є субстратами або інгібіторами основних ізоферментів системи цитохрому Р450 у дослідженнях *in vitro*. Жодних кон'югатів фази 2 для обох сполук виявлено *in vivo* не було.

Виведення

Озельтамівір, що всмоктався, виводиться головним чином (> 90 %) шляхом перетворення на озельтамівіру карбоксилат, який не піддається подальшій трансформації та виводиться із сечею. У більшості пацієнтів максимальна концентрація активного метаболіту у плазмі крові знижується з періодом напіввиведення 6—10 годин. Повністю активний метаболіт виводиться нирками. Нирковий кліренс (18,8 л/год) перевищує швидкість клубочкової фільтрації (7,5 л/год), що вказує на те, що додатково препарат виводиться ще й шляхом канальцевої секреції. З калом виводиться менше 20 % прийнятого внутрішньо радіоактивно позначеного препарату.

Фармакокінетика в особливих групах

Діти віком від 1 року

Фармакокінетику озельтамівіру вивчали у дітей віком від 1 до 16 років у фармакокінетичному дослідженні з одноразовим прийомом препарату. Фармакокінетика при багаторазовому прийомі препарату вивчалась у невеликої кількості дітей у клінічному дослідженні ефективності. У дітей молодшого віку виведення про-препарату та активного метаболіту відбувалося швидше, ніж у дорослих, що призводило до більш низької експозиції, вираженої у мг/кг дози. Прийом препарату у дозі 2 мг/кг дає таку ж експозицію озельтамівіру карбоксилату, яка досягається у дорослих після одноразового прийому 75 мг препарату (що еквівалентно приблизно 1 мг/кг). Фармакокінетика озельтамівіру у дітей і підлітків віком від 12 років така ж сама, як і у дорослих.

Пацієнти літнього віку

У хворих літнього віку (65—78 років) експозиція активного метаболіту в рівноважному стані на 25—35 % вища, ніж у молодших пацієнтів (< 65 років) при застосуванні аналогічних доз озельтамівіру. Період напіввиведення препарату в осіб літнього віку є подібним до такого у молодших пацієнтів. На основі експозиції препарату та переносимості немає необхідності в

коригуванні дози пацієнтам літнього віку, крім пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з ураженням нирок

Прийом озельтамівіру фосфату 100 мг 2 рази на добу протягом 5 днів пацієнтами з різним ступенем ураження нирок продемонстрував, що експозиція озельтамівіру карбоксилату є обернено пропорційною зниженню функції нирок. Для дозування див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти з ураженням печінки

За результатами *in vitro* досліджень не очікується ні значного збільшення експозиції озельтамівіру, ні значного зниження експозиції активного метаболіту озельтамівіру у пацієнтів з порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вагітні жінки

Зведений популяційний фармакокінетичний аналіз вказує на те, що режим дозування препарату Сельтавір, який описано у розділі «Спосіб застосування та дози», призводить до меншої експозиції (в середньому 30 % протягом всіх триместрів) активного метаболіту у вагітних жінок порівняно з невагітними. Проте менша передбачувана експозиція залишається вищою від інгібуючих концентрацій (значення IC_{95}) та діапазонів штамів вірусу грипу на терапевтичному рівні. Крім того, дані обсерваційних досліджень відображають користь від поточного режиму дозування для даної категорії пацієнтів. Таким чином, не рекомендовано коригувати дозу для вагітних жінок при лікуванні або профілактиці грипу (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Популяційні фармакокінетичні аналізи продемонстрували, що застосування озельтамівіру дорослим і дітям (< 18 років) з ослабленим імунітетом (як вказано в розділі «Спосіб застосування та дози») призводить до збільшення прогнозованої експозиції (приблизно на 5–50 %) активного метаболіту порівняно з пацієнтами з нормальним імунітетом із порівнянним кліренсом креатиніну. У зв’язку з широким діапазоном безпеки активного метаболіту пацієнтам з ослабленим імунітетом коригування дози не потрібне. Однак для пацієнтів з ослабленим імунітетом та порушеннями функції нирок дозу слід відкоригувати згідно з рекомендаціями у розділі «Спосіб застосування та дози».

Аналіз фармакокінетичних і фармакодинамічних даних двох досліджень за участю пацієнтів з ослабленим імунітетом продемонстрував відсутність значущої додаткової користі від застосування доз, що перевищують стандартну дозу.

Клінічні характеристики

Показання

Лікування грипу

Препарат показаний для дорослих та дітей віком від 1 року, у яких наявні симптоми грипу, під час циркуляції вірусу грипу. Ефективність була продемонстрована, коли

лікування було розпочато протягом 2 днів після першої появи симптомів.

Профілактика грипу:

- профілактика грипу у дорослих та дітей віком від 1 року після контакту з особою з клінічно діагностованим грипом під час циркуляції вірусу грипу;

- відповідне застосування препарату з метою профілактики грипу необхідно визначати в кожному конкретному випадку, враховуючи обставини та зважаючи на групу пацієнтів, якій потрібен захист. У виняткових ситуаціях (наприклад, у разі розбіжностей між циркулюючим вірусом грипу та вірусом грипу, проти якого проводилася вакцинація, та під час пандемії) сезонну профілактику можна проводити в осіб віком від 1 року.

Застосування препарату не замінює вакцинацію проти грипу

Застосування противірусних засобів для лікування та профілактики грипу має базуватися на офіційних рекомендаціях. Рішення про застосування озельтамівіру для лікування та профілактики слід приймати з урахуванням характеристик циркулюючих вірусів грипу, доступної інформації щодо чутливості вірусів грипу до лікарських засобів у кожному сезоні, впливу захворювання у різних географічних регіонах та групи пацієнтів.

Протипоказання

Підвищена чутливість до озельтамівіру фосфату або до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакокінетичні властивості озельтамівіру, такі як слабке зв’язування з білками та метаболізм, який не залежить від систем CYP450 і глюкуронідази (див. розділ «Фармакокінетика»), свідчать, що клінічно значуща взаємодія з іншими лікарськими засобами малоймовірна.

Пробенецид

При одночасному прийомі озельтамівіру і пробенециду для пацієнтів з нормальною функцією нирок корекція дози не потрібна. Одночасне застосування пробенециду, який є потужним інгібітором аніонного шляху ниркової канальцевої секреції, призводить до збільшення експозиції активного метаболіту озельтамівіру приблизно вдвічі.

Амоксицилін

Озельтамівір не виявляє кінетичної взаємодії з амоксициліном, елімінація якого відбувається тим же шляхом, що й озельтамівіру, що свідчить про слабку взаємодію з озельтамівіром даним шляхом.

Виведення нирками

Клінічно важлива взаємодія з іншими лікарськими засобами, яка включає конкуренцію за

ниркову канальцеву секрецію, малоймовірна у зв’язку з відомими межами безпеки більшості з цих лікарських засобів, характеристиками елімінації активних метаболітів (клубочкова фільтрація та аніонна канальцева секреція) і об’ємом екскреції за допомогою даних шляхів. Однак слід виявляти обережність при призначенні озельтамівіру пацієнтам, які приймають лікарські засоби з аналогічним шляхом екскреції та вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, хлорпропамід, метотрексат, фенілбутазон).

Додаткова інформація

Фармакокінетичні взаємодії між озельтамівіром та його активним метаболітом при одночасному призначенні з парацетамолом, ацетилсаліциловою кислотою, циметидином та антацидними засобами (гідроксид магнію і гідроксид алюмінію, кальцію карбонат), римантадином або варфарином (у пацієнтів, які знаходяться на стабільних дозах варфарину та не хворіють на грип) не виявлені.

У клінічних дослідженнях III фази застосування озельтамівіру для лікування і профілактики грипу препарат призначали із загальновживаними лікарськими засобами, такими як інгібітори АПФ (еналаприл, каптоприл), тіазидні діуретики (бендрофлуазид), антибіотики (пеніцилін, цефалоспорин, азитроміцин, еритроміцин і доксициклін), блокатори H_2-рецепторів (ранітидин, циметидин), бета-блокатори (пропранолол), ксантини (теофілін), симпатоміметики (псевдоефедрин), опіоїди (кодеїн), кортикостероїди, інгаляційні бронходилятатори, аналгетики (ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен і парацетамол). При застосуванні лікарського засобу Сельтавір разом із перерахованими препаратами зміни профілю безпеки та частоти виникнення побічних реакцій не зареєстровані.

Механізм взаємодії з пероральними контрацептивами відсутній.

Особливості застосування

Озельтамівір ефективний тільки проти захворювань, спричинених вірусами грипу. Даних щодо ефективності озельтамівіру при будь-яких захворюваннях, спричинених іншими збудниками, крім вірусів грипу, немає.

Застосування препарату не замінює вакцинацію проти грипу. Застосування препарату не повинно впливати на обстеження осіб щодо щорічної вакцинації проти грипу. Захист проти грипу триває лише під час прийому препарату. Лікарський засіб Сельтавір слід застосовувати для профілактики та лікування грипу лише при наявності надійних епідеміологічних даних, які свідчать про циркуляцію вірусу. Продемонстровано, що чутливість циркулюючих штамів вірусу грипу до препарату має високу варіабельність, тому лікар повинен враховувати найсвіжішу інформацію щодо чутливості до озельтамівіру циркулюючих на даний час вірусів перед прийняттям рішення про застосування препарату.

Тяжкі шкірні реакції та реакції підвищеної чутливості

Під час постмаркетингового застосування препарату повідомлялося про випадки анафілаксії та тяжких шкірних реакцій, включаючи токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса –Джонсона та мультиформну еритему. Слід відмінити лікарський засіб Сельтавір і призначити відповідне лікування, якщо спостерігаються такі реакції або є підозра щодо їх виникнення.

Тяжкі супутні стани

Немає інформації щодо безпеки та ефективності застосування озельтамівіру пацієнтам із тяжкими або нестабільними захворюваннями з неминучим ризиком госпіталізації.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Безпека та ефективність озельтамівіру для лікування та профілактики грипу у пацієнтів з ослабленим імунітетом не встановлені.

Захворювання серця/дихальної системи

Ефективність озельтамівіру для лікування осіб із хронічними захворюваннями серця та/або захворюваннями дихальної системи не встановлена. У таких пацієнтів різниця у частоті ускладнень між групами лікування та плацебо не спостерігалася.

Тяжка ниркова недостатність

Корекція дози препарату при застосуванні для лікування та профілактики рекомендується дорослим та підліткам (≥13 – <18 років) з тяжкою нирковою недостатністю. Недостатньо клінічних даних щодо застосування препарату дітям віком від 1 року з нирковою недостатністю для рекомендацій із дозування (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Нейропсихічні розлади

У хворих на грип (переважно у дітей та підлітків) при застосуванні препарату були зафіксовані випадки нейропсихічних розладів. Такі розлади також були зареєстровані у хворих на грип, які не застосовували цей препарат. За станом пацієнтів слід ретельно спостерігати для виявлення змін у поведінці, а користь та ризик продовження лікування потрібно оцінювати з обережністю для кожного пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану систему збору відходів (при наявності такої).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Грип асоціюється зі шкідливим впливом на перебіг вагітності, розвиток плода та з ризиком значних вроджених вад розвитку, у тому числі вроджених вад серця. Велика кількість даних щодо застосування озельтамівіру під час вагітності, отриманих у післяреєстраційний період та в процесі обсерваційних досліджень (більше ніж 1000 наслідків експозиції під час першого триместру), свідчать про відсутність у озельтамівіру мальформативної чи фетальної/неонатальної токсичності.

Однак в одному обсерваційному дослідженні на тлі відсутності підвищення сукупного ризику вроджених вад розвитку результати щодо значних вроджених вад серця, діагностованих протягом 12 місяців після народження, не були переконливими. У цьому дослідженні частота виникнення значних вроджених вад серця після впливу озельтамівіру в першому триместрі становила 1,76 % (7 немовлят із 397 вагітностей) порівняно з 1,01 % для вагітностей без впливу

озельтамівіру у загальної популяції (відношення ризиків 1,75, 95 % довірчий інтервал від 0,51 до 5,98). Клінічне значення цих даних незрозуміле, оскільки дане дослідження мало обмежений розмір вибірки. Також це дослідження було недостатньо масштабним для достовірної оцінки окремих типів значних вроджених вад. Окрім того, було неможливо порівняти у повному обсязі жінок з експозицією озельтамівіру та без неї і, зокрема, визначити, чи хворіли вони на грип.

Дослідження на тваринах не свідчать про репродуктивну токсичність.

За необхідності застосування препарату Сельтавір під час вагітності може розглядатися з урахуванням наявної інформації з безпеки та користі, а також патогенності циркулюючого штаму вірусу грипу.

Годування груддю

У лактуючих щурів озельтамівір та активний метаболіт проникають у грудне молоко. Існує дуже обмежена інформація щодо дітей, матері яких отримували озельтамівір у період лактації, та щодо екскреції озельтамівіру у грудне молоко людини. Обмежені дані демонструють, що озельтамівір та його активний метаболіт були виявлені у грудному молоці, однак їх рівні були низькими, що може призвести до отримання субтерапевтичної дози немовлятами. Враховуючи ці дані, а також патогенність циркулюючого штаму вірусу грипу та стан жінки, яка годує груддю, може бути розглянуто питання про призначення озельтамівіру за умови очевидної потенційної користі для жінки, яка годує груддю.

Фертильність

На основі доклінічних даних докази про вплив лікарського засобу Сельтавір на фертильність чоловіків або жінок відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не впливає.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Дозування

Препарат у дозі 75 мг можна застосовувати як:

– 1 капсула по 75 мг або

– 1 капсула по 30 мг та плюс одна капсула по 45 мг.

Дорослі та підлітки віком від 13 років

Лікування. Рекомендований режим дозування препарату – по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу перорально протягом 5 днів дорослим та підліткам (≥13 – <18 років) з масою тіла більше 40 кг.

Лікування потрібно розпочинати у перший або на другий день появи симптомів грипу.

Для пацієнтів з ослабленим імунітетом (дорослі та підлітки (13–18 років) з масою тіла більше 40 кг) рекомендований режим дозування лікарського засобу Сельтавір – по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу перорально протягом 10 днів.

Профілактика після контакту. Рекомендована доза препарату для профілактики грипу після контакту з хворим на грип – по 75 мг 1 раз на добу перорально протягом 10 днів дорослим та підліткам (≥13 – <18 років) з масою тіла більше 40 кг. Прийом препарату слід розпочинати не пізніше ніж у перші 2 дні після контакту.

Профілактика під час сезонної епідемії грипу. Рекомендована доза для профілактики під час сезонної епідемії грипу – по 75 мг 1 раз на добу протягом 6 тижнів (або до 12 тижнів для пацієнтів з ослабленим імунітетом).

Діти віком ≥1 – <13 років

Лікування. Рекомендований режим дозування препарату з коригуванням маси тіла для лікування немовлят і дітей віком від 1 року

Маса тіла	Рекомендована доза на 5 днів
від 10 до 15 кг	30 мг 2 рази на добу
> 15 кг до 23 кг	45 мг 2 рази на добу
> 23 кг до 40 кг	60 мг 2 рази на добу
> 40 кг	75 мг 2 рази на добу

Лікування потрібно розпочинати якомога швидше, у перший або на другий день появи симптомів грипу.

Профілактика після контакту. Рекомендований режим дозування препарату

Маса тіла	Рекомендована доза на 10 днів
від 10 до 15 кг	30 мг 1 раз на добу
> 15 кг до 23 кг	45 мг 1 раз на добу
> 23 кг до 40 кг	60 мг 1 раз на добу
> 40 кг	75 мг 1 раз на добу

Профілактика під час сезонної епідемії грипу. Профілактика під час сезонної епідемії грипу у дітей віком до 12 років не досліджувалася.

Дозування в особливих випадках

Пацієнти із порушеннями функції печінки

Немає необхідності коригувати дозу для лікування або профілактики пацієнтам із порушеннями функції печінки. Безпека і фармакокінетика озельтамівіру у дітей із порушеннями функції печінки не вивчалися.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Лікування грипу. Корекція дози препарату необхідна дорослим та підліткам (≥13 – <18 років) з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Кліренс креатиніну	Рекомендована доза для лікування
> 60 мл/хв	75 мг 2 рази на добу
від > 30 до 60 мл/хв	30 мг 2 рази на добу
від > 10 до 30 мл/хв	30 мг 1 раз на добу
≤ 10 мл/хв	не рекомендується (дані відсутні)
пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	30 мг після кожного сеансу гемодіалізу
пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі*	30 мг одноразово

* Дані, отримані в результаті досліджень у хворих, які знаходяться на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (ПАПД); кліренс озельтамівіру карбоксилату, як очікується, буде вищим при використанні автоматизованого постійного циклічного перитонеального діалізу (ПЦПД). Режим лікування може змінюватися з ПЦПД на ПАПД, якщо нефролог визнає це за необхідне.

Профілактика грипу. Корекція дози препарату необхідна дорослим та підліткам (≥13 – <18 років) з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Кліренс креатиніну	Рекомендована доза для профілактики
> 60 мл/хв	75 мг 1 раз на добу
від > 30 до 60 мл/хв	30 мг 1 раз на добу
від > 10 до 30 мл/хв	30 мг через день
≤ 10 мл/хв	не рекомендується (дані відсутні)
пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	30 мг після кожного другого сеансу гемодіалізу
пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі*	30 мг 1 раз на тиждень

* Дані, отримані в результаті досліджень у хворих, які знаходяться на ПАПД; кліренс озельтамівіру карбоксилату, як очікується, буде вищим при використанні автоматизованого ПЦПД. Режим лікування може змінюватися з ПЦПД на ПАПД, якщо нефролог визнає це за необхідне.

Недостатньо даних для надання рекомендацій з дозування дітям із порушеннями функції нирок віком до 12 років.

Пацієнти літнього віку

Немає потреби коригувати дозу, за винятком наявності порушення функції нирок помірного або тяжкого ступеня.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Лікування. Рекомендована пероральна доза становить 75 мг озельтамівіру 2 рази на добу протягом 10 днів для дорослих. Лікування слід починати якомога швидше протягом перших двох днів після появи симптомів грипу.

Сезонна профілактика. Рекомендується сезонна профілактика грипу протягом 12 тижнів у пацієнтів з ослабленим імунітетом (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Діти

Застосовувати дітям віком від 1 року з масою тіла більше 10 кг, які здатні проковтнути капсулу.

Передозування

Повідомлення про передозування препарату були одержані під час клінічних досліджень та протягом постмаркетингового застосування препарату. У більшості зафіксованих випадків передозування про побічні реакції не повідомлялося.

Побічні реакції, про які повідомлялося при передозуванні, були за характером та видами подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні терапевтичних доз препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Специфічного антидоту не існує.

Діти

Частіше повідомлялося про передозування у дітей, ніж у дорослих та підлітків. Слід виявляти обережність при застосуванні препарату дітям.

Побічні реакції

У цілому профіль безпеки лікарського засобу Сельтавір базується на даних лікування грипу у 6049 дорослих/підлітків та 1473 дітей, які отримували лікарський засіб Сельтавір або плацебо, та на даних профілактики грипу у 3990 дорослих/підлітків та 253 дітей, які отримували лікарський засіб Сельтавір або плацебо у клінічних дослідженнях. Крім того, 245 пацієнтів з ослабленим імунітетом (включаючи 7 підлітків і 39 дітей) отримували Сельтавір для лікування грипу та 475 пацієнтів з ослабленим імунітетом (включаючи 18 дітей, 10 – у групі лікарського засобу Сельтавір 8 – у групі пацебо) отримували Сельтавір або плацебо для профілактики грипу.

У дорослих/підлітків при прийомі препарату Сельтавір у дослідженнях застосування для лікування грипу найчастішими побічними реакціями були нудота і блювання, у дослідженнях застосування для профілактики грипу – нудота. Про більшість із цих побічних реакцій

повідомлялося в поодиноких випадках, вони мали транзиторний характер і виникали, як правило, у перший-другий день лікування та самостійно зникали через 1—2 дні. У дітей найчастішим небажаним явищем було блювання. У більшості випадків ці побічні реакції не призводили до відміни препарату Сельтавір.

Під час постмаркетингового застосування озельтамівіру рідко повідомілялося про такі серйозні побічні реакції: анафілактичні та анафілактоїдні реакції, порушення з боку печінки (блискавичний гепатит, порушення функції печінки та жовтяниця), ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, шлунково-кишкова кровотеча та нейропсихічні розлади (щодо нейропсихічних розладів див. розділ «Особливості застосування»).

Для опису частоти побічних реакцій використовували такі категорії: дуже поширені (≥ 1/10), поширені (≥ 1/100, < 1/10), непоширені (≥ 1/1000, < 1/100), рідко поширені (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000). Побічні реакції віднесено до певної категорії згідно з аналізом об’єднаних даних клінічних досліджень.

Лікування та профілактика грипу у дорослих та підлітків

Найчастіші побічні реакції, які були зареєстровані у дослідженнях застосування препарату Сельтавір для лікування та профілактики грипу у дорослих та підлітків та в післяреєстраційному періоді при застосуванні рекомендованої дози (75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів для лікування та 75 мг 1 раз на добу протягом до 6 тижнів для профілактики), наводяться нижче.

Профіль безпеки, повідомлений у пацієнтів, які отримували препарат Сельтавір у рекомендованих дозах для профілактики (75 мг 1 раз на добу протягом до 6 тижнів), був подібним до такого, що спостерігався у дослідженнях лікування, незважаючи на більшу тривалість досліджень з метою профілактики:

інфекції та інвазії: поширені – бронхіт, простий герпес, інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, синусит;

порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: рідко поширені – тромбоцитопенія;

порушення з боку імунної системи: непоширені – реакція гіперчутливості; рідко поширені – анафілактичні та анафілактоїдні реакції;

психічні розлади: рідко поширені – ажитація, патологічна поведінка, тривожність, сплутаність свідомості, марення, делірій, галюцинації, нічні жахи, самотравмування;

порушення з боку нервової системи: дуже поширені – головний біль; поширені – безсоння; непоширені – порушення свідомості, судоми;

порушення з боку органів зору: рідко поширені – порушення зору;

порушення з боку серцевої системи: непоширені – серцеві аритмії;

порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: поширені – кашель, ринорея, біль у горлі;

порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже поширені – нудота; поширені – блювання, біль у животі (в тому числі у верхніх відділах), диспепсія; рідко поширені –

шлунково-кишкова кровотеча, геморагічний коліт;

порушення з боку гепатобіліарної системи: непоширені – підвищення рівня печінкових ферментів; рідко поширені – блискавичний гепатит, печінкова недостатність, гепатит;

порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: непоширені – дерматит, висипання, екзема, кропив'янка; рідко поширені – ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; частота невідома – алергія, набряк обличчя;

загальні розлади та реакції у місці введення: поширені – запаморочення (включаючи вертиго), слабкість, біль, гіпертермія, біль у кінцівках.

Лікування та профілактика грипу у дітей

Загалом 1473 дитини (включаючи здорових дітей віком 1—12 років та дітей з астмою віком 6—12 років) взяли участь у клінічних дослідженнях озельтамівіру для лікування грипу. Серед них 851 дитина отримувала лікування суспензією озельтамівіру. Загалом 158 дітей отримували рекомендовану дозу лікарського засобу Сельтавір 1 раз на день у дослідженнях профілактики після застосування препарату у домашніх умовах (n = 99), у 6-тижневих дослідженнях сезонної профілактики (n = 49) та у 12-тижневих дослідженнях сезонної профілактики серед дітей з ослабленим імунітетом (n = 10).

Найчастіші побічні реакції, які були зареєстровані у дослідженнях застосування препарату Сельтавір для лікування та профілактики грипу у дітей (при застосуванні дозування на основі віку – від 30 до 75 мг 1 раз на добу):

інфекції та інвазії: поширені – середній отит; частота невідома – бронхіт, пневмонія, синусит;

порушення з боку нервової системи: поширені – головний біль;

порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: частота невідома – лімфаденопатія;

порушення з боку органів зору: поширені – кон'юнктивіт (включаючи почервоніння очей, виділення з очей та біль);

порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату: поширені – біль у вухах; непоширені – порушення з боку барабанної перетинки;

порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже поширені – кашель, закладеність носа; поширені – ринорея; частота невідома – астма (включаючи загострення), носові кровотечі;

порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже поширені – блювання; поширені – нудота, біль у животі (в тому числі у верхніх відділах), диспепсія; частота невідома – діарея;

порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: непоширені – дерматит (включаючи алергічний та атопічний дерматит).

Опис окремих побічних реакцій

Психічні та неврологічні розлади

Грип може бути пов’язаним з різноманітними неврологічними та поведінковими симптомами, що можуть включати галюцинації, делірій та неадекватну поведінку в деяких випадках з летальним наслідком. Вказані явища можуть спостерігатись як прояв енцефаліту чи енцефалопатії, але можуть виникати без очевидного тяжкого захворювання.

У хворих на грип при застосуванні препарату Сельтавір у післяреєстраційному періоді також були зафіксовані випадки судом і делірію (включаючи такі симптоми, як зміна рівня свідомості, сплутаність свідомості, неадекватна поведінка, марення, галюцинації, ажитація, тривога, нічні жахи), які у поодиноких випадках призводили до випадкового самоушкодження чи летального наслідку. Вказані явища були зафіксовані в основному у дітей та підлітків і часто мали раптовий початок та швидке завершення. Невідомо, чи пов’язані психоневрологічні порушення із застосуванням препарату Сельтавір, оскільки психоневрологічні розлади також були зареєстровані у хворих на грип, які не застосовували цей препарат.

Гепатобіліарні порушення

У пацієнтів із грипоподібним захворюванням спостерігалися розлади гепатобіліарної системи, включаючи випадки гепатиту та підвищення рівня печінкових ферментів. Вказані випадки включали летальний фульмінантний гепатит/печінкову недостатність.

Додаткова інформація про окремі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку та пацієнти з хронічними захворюваннями серця та/або дихальної системи

Досліджувана популяція для лікування грипу включала здорових дорослих/підлітків і пацієнтів з факторами ризику (пацієнти з підвищеним ризиком розвитку ускладнень, пов’язаних з грипом, наприклад пацієнти літнього віку та пацієнти з хронічними захворюваннями серця або дихальної системи). Загалом профіль безпеки у підлітків та дорослих з хронічними захворюваннями серця та/або захворюваннями дихальної системи був якісно порівнянним з таким у підлітків/дорослих здорових добровольців.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Лікування грипу у пацієнтів з ослабленим імунітетом оцінювалося у двох дослідженнях із застосуванням стандартної або високої (подвійної чи потрійної) дози лікарського засобу Сельтавір. Профіль безпеки лікарського засобу Сельтавір, що спостерігався в цих дослідженнях, відповідав такому, що спостерігався в попередніх клінічних дослідженнях, у яких лікарський засіб Сельтавір застосовували для лікування грипу у пацієнтів без імунодефіциту всіх вікових груп (пацієнтів без інших захворювань або пацієнтів із факторами ризику [супутні захворювання серця та/або дихальної системи]). Найчастішою побічною реакцією у дітей з ослабленим імунітетом було блювання (28 %).

У 12-тижневому дослідженні профілактики у 475 осіб із ослабленим імунітетом, в тому числі у 18 дітей віком 1—12 років, профіль безпеки у 238 пацієнтів, які отримували озельтамівір, був порівнянним з таким, що спостерігався у клінічних дослідженнях застосування препарату Сельтавір для профілактики.

Діти з бронхіальною астмою

Загалом профіль побічних реакцій у дітей з бронхіальною астмою був якісно порівнянним з таким у здорових щодо інших захворювань дітей.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 капсул у блістері. По 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш, 174101, Індія.