

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛУКАП

(FLUCAP)

Склад:

діюча речовина: озельтамівір;

1 капсула містить озельтамівіру фосфат еквівалентно озельтамівіру 30 мг або 45 мг, або 75 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, повідон, тальк, натрію стеарилфумарат, капсули тверді желатинові;

оболонка капсули:

капсули по 30 мг: заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий, титану діоксид, желатин, чорнило сине;

капсули по 45 мг: заліза оксид чорний, титану діоксид, желатин, чорнило сине;

капсули по 75 мг: заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий, заліза оксид чорний, титану діоксид, желатин, чорнило сине.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 30 мг: тверді желатинові капсули розміру «4» з непрозорою кришечкою світло-жовтого кольору і непрозорим корпусом світло-жовтого кольору, з написом синім чорнилом «Н» на кришечці та «33» на корпусі, заповнені гранульованим порошком білого або майже білого кольору;

капсули по 45 мг: тверді желатинові капсули розміру «4» з непрозорою кришечкою сірого кольору і непрозорим корпусом сірого кольору, з написом синім чорнилом «Н» на кришечці та «32» на корпусі, заповнені гранульованим порошком білого або майже білого кольору;

капсули по 75 мг: тверді желатинові капсули розміру «2» з непрозорою кришечкою світло-жовтого кольору і непрозорим корпусом сірого кольору з написом синім чорнилом «Н» на кришечці та «5» на корпусі, заповнені гранульованим порошком білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні 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 карбоксилат), який є селективним інгібітором ферменту нейрамінідази вірусів грипу, що являє собою глікопротеїн, знайдений на поверхні віріона. Активність ферменту нейрамінідази вірусу грипу є важливою для проникнення вірусу в неінфіковані клітини епітелію дихальних шляхів і 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 інгібує вірус грипу і реплікацію вірусу грипу *in vitro*. У разі перорального застосування озельтамівір пригнічує реплікацію вірусу грипу типів А та В і його патогенність *in vivo* на моделях грипозної інфекції у тварин при противірусних концентраціях, що подібні тим, які досягаються у людини при дозі 75 мг двічі на добу.

Антивірусна активність озельтамівіру була підтверджена щодо вірусів грипу типів А та В у ході експериментальних досліджень з участю здорових добровольців.

Значення IC₅₀ озельтамівіру для ферменту нейрамінідази клінічних ізолятів вірусів грипу А коливалися від 0,1 нмоль до 1,3 нмоль, а для вірусів грипу В становили 2,6 нмоль. У даних опублікованих досліджень відзначалися вищі значення IC₅₀ 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 подовжувала прояв 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 і 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 і виділяли вірус протягом більш тривалого терміну.

Частота резистентності до озельтамівіру у дітей з ослабленим імунітетом (≤ 12 років) 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 вік ≤ 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 озельтамівіру, у проведених на сьогодні клінічних дослідженнях профілактики грипу після контакту (7 днів), у членів 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 спостерігалось.

Клінічні дані та дані спостережень. У вірусах грипу типу А та В, виділених у пацієнтів, яким не застосовували озельтамівір, *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 вірусної інфекції більш високий.

Було виявлено, що резистентні до озельтамівіру віруси, виділені у пацієнтів, які отримували лікування озельтамівіром, і 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 штамів H1N1. Як виявилось, чутливість до озельтамівіру та поширеність таких вірусів змінюється сезонно та географічно. У 2008 році H275Y була виявлена у > 99 % циркулювальних ізолятів грипу H1N1 в Європі. У 2009 році вірус грипу H1N1 («свинячий грип») був майже однорідно чутливим до озельтамівіру, при цьому надходили спорадичні повідомлення про резистентність під час застосування препарату з метою лікування та профілактики.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому озельтамівіру фосфат (пропрепарат) легко всмоктується у

шлунково-кишковому тракту і значною мірою перетворюється на активний метаболіт (озельтамівіру карбоксилат) переважно під дією печінкових естераз. Не менше 75 % прийнятої всередину дози потрапляє у системний кровообіг у вигляді активного метаболіту, менше 5 % — у вигляді пропрепарату. Плазмові концентрації як пропрепарату, так і активного метаболіту, пропорційні до дози, тому не залежать від одночасного застосування з їжею.

Розподіл

У людини середній об'єм розподілу озельтамівіру карбоксилату у рівноважному стані — приблизно 23 л, що еквівалентно об'єму позаклітинної рідини організму. Оскільки активність нейрамінідази є позаклітинною, озельтамівіру карбоксилат досягає всіх основних місць локалізації грипозної інфекції.

Зв'язування озельтамівіру карбоксилату з білками плазми людини низьке (приблизно 3 %).

Метаболізм

Озельтамівір значною мірою перетворюється на озельтамівіру карбоксилат під дією естераз, що знаходяться переважно у печінці. Ні озельтамівір, ні активний метаболіт не є субстратами або інгібіторами ізоферментів системи цитохрому P450 у дослідженнях *in vitro*. Жодних кон'югатів фази 2 для обох сполук не було виявлено *in vivo*.

Виведення

Озельтамівір, що всмоктався, виводиться головним чином (> 90 %) шляхом перетворення на озельтамівіру карбоксилат, який не піддається подальшій трансформації і виводиться із сечею. У більшості пацієнтів максимальна концентрація озельтамівіру карбоксилату у плазмі крові знижується з періодом напіввиведення 6–10 годин. Активний метаболіт повністю (> 99 %) виводиться нирками. Нирковий кліренс (18,8 л/год) перевищує швидкість клубочкової фільтрації (7,5 л/год), що вказує на те, що препарат виводиться ще й шляхом канальцевої секреції. З калом виводиться менше 20 % прийнятого всередину радіоактивно позначеного препарату.

Фармакокінетика в особливих групах

Діти віком від 1 року. Фармакокінетику озельтамівіру вивчали у дітей віком від 1 до 16 років у ході фармакокінетичного дослідження з одноразовим прийомом препарату та клінічного дослідження ефективності у невеликої кількості дітей при багаторазовому прийомі. У дітей молодшого віку виведення пропрепаратів 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 дози 75 мг (що еквівалентно приблизно 1 мг/кг). Фармакокінетика озельтамівіру у дітей та підлітків віком від 12 років така ж сама, як і у дорослих.

Пацієнти літнього віку. Експозиція активного метаболіту у рівноважному стані була на 25–35 % вищою в осіб літнього віку (віком від 65 до 78 років), ніж у дорослих віком до 65 років, які отримували порівнянні дози озельтамівіру. Період напіввиведення в осіб літнього віку був подібним до такого у молодших пацієнтів. З огляду на експозицію препарату та переносимість корекція дози не вимагається для осіб літнього віку за умови відсутності помірної або тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну становить менше 60 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з ураженням нирок. Прийом 100 мг озельтамівіру фосфату 2 рази на добу протягом 5 днів пацієнтами з різним ступенем ниркової недостатності продемонстрував, що експозиція озельтамівіру карбоксилату є обернено пропорційною до зниження функції нирок. Щодо дозування див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти з ураженням печінки. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що не очікується ні значного збільшення експозиції озельтамівіру, ні значного зниження експозиції активного метаболіту у пацієнтів із порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вагітні жінки. Об'єднаний популяційний фармакокінетичний аналіз свідчить про те, що режим дозування озельтамівіру фосфату, описаний у розділі «Спосіб застосування та дози», спричиняє меншу експозицію (в середньому 30 % протягом усіх триместрів) активного метаболіту у вагітних жінок порівнянно з невагітними жінками. Менша прогнозована експозиція, однак, залишається вище інгібуючих концентрацій (IC95) для діапазону штамів вірусу грипу. Окрім того, існують дані, отримані у дослідженнях спостереження, які показують користь такого режиму дозування у цій популяції пацієнтів. Тому вагітним жінкам корекція дози для лікування або профілактики грипу не потрібна (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти з ослабленим імунітетом. Популяційні фармакокінетичні аналізи продемонстрували, що застосування озельтамівіру у дорослих і дітей (< 18 років) з ослабленим імунітетом призводить до збільшення прогнозованої експозиції (приблизно на 5-50 %) активного метаболіту порівняно з пацієнтами з нормальним імунітетом із порівняним 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 порушенням 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

Флукап показаний дорослим та дітям віком від 1 року, у яких наявні симптоми, характерні для грипу, під час циркуляції вірусу грипу. Ефективність була продемонстрована, коли лікування було розпочато протягом двох днів після 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 лікарського засобу Флукап з метою профілактики грипу необхідно визначати у кожному конкретному випадку, враховуючи обставини та зважаючи на групу пацієнтів, якій потрібен захист. У виняткових ситуаціях (наприклад, у разі розбіжностей

між циркулюючим вірусом грипу і вірусом грипу, проти якого проводили вакцинацію, та під час пандемії) сезонну профілактику можна проводити дітям віком від 1 року.

Застосування лікарського засобу Флукап не замінює вакцинацію проти грипу.

Застосування протівірусних 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 групах пацієнтів.

-

Протипоказання.

Підвищена чутливість до озельтамівіру фосфату або до будь-якого компонента лікарського засобу.

-

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 мало ймовірна.

Пробенецид

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

Амоксицилін

Озельтамівір не проявляє 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, мало ймовірна у зв'язку з відомими межами безпеки більшості з цих засобів, характеристиками елімінації активних метаболітів (клубочкова фільтрація та аніонна канальцева секреція) й об'ємом екскреції за допомогою даних шляхів. Однак слід проявляти 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 з

парацетамолом, ацетилсаліциловою кислотою, циметидином та антацидними засобами (гідроксид магнію і гідроксид алюмінію, кальцію карбонат), римантадином або варфарином (у пацієнтів, які приймають стабільні дози варфарину і не хворіють на грип) не виявлені.

У клінічних дослідженнях III фази застосування озельтамівіру для лікування і профілактики грипу озельтамівіру фосфат призначали із загальнозживаними лікарськими засобами, такими як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл, каптоприл), тiazидні діуретики (бендрофлуазид), антибіотики (пеніцилін, цефалоспорин, азитроміцин, еритроміцин і доксициклін), блокатори H₂-рецепторів (ранітидин, циметидин), бета-блокатори (пропранолол), ксантини (теофілін), симпатоміметики (псевдоефедрин), опіюди (кодеїн), кортикостероїди, інгаляційні бронходилататори, анальгетики (ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен і парацетамол). При застосуванні озельтамівіру разом з 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 лікарського засобу Флукап не замінює вакцинацію проти грипу. Застосування лікарського засобу Флукап не повинно впливати на обстеження осіб стосовно щорічної вакцинації проти грипу. Захист проти грипу триває лише під час прийому цього лікарського засобу. Флукап слід застосовувати для лікування та профілактики грипу лише при наявності надійних епідеміологічних даних, які свідчать про циркуляцію вірусу. Продемонстровано, що чутливість циркулюючих штамів вірусу грипу до лікарського засобу Флукап має високу варіабельність, тому лікар повинен враховувати найсвіжішу інформацію щодо чутливості до озельтамівіру вірусів, що циркулюють на даний час, перед прийняттям рішення про застосування лікарського засобу Флукап.

Тяжкі шкірні реакції та реакції гіперчутливості

Під час постмаркетингового застосування озельтамівіру повідомляли про випадки анафілаксії та тяжких шкірних реакцій, включаючи токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона та мультиформну еритему. Слід відмінити Флукап 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 з хронічними захворюваннями серця та/або захворюваннями дихальної системи не встановлена. У таких пацієнтів різниця у частоті ускладнень між групами лікування і плацебо не спостерігалася.

Тяжка ниркова недостатність

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

Нейропсихічні розлади

У хворих на грип (переважно у дітей та підлітків) при застосуванні озельтамівіру 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 і ризик продовження лікування слід 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 ході обсерваційних досліджень (більше ніж 1000 наслідків впливу 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 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, які приймали і які не приймали озельтамівір, зокрема визначити, чи хворіли вони на грип.

Дослідження на тваринах не свідчать про репродуктивну токсичність.

За необхідності застосування препарату озельтамівіру під час вагітності може розглядатися з

урахуванням наявної інформації з безпеки та користі, а також патогенності циркулюючого штаму вірусу грипу.

Годування груддю

У лактуючих шурів озельтамівір та активний метаболіт проникають у грудне молоко. Існує обмежена інформація щодо матерів-годувальниць, які приймали озельтамівір, та щодо екскреції озельтамівіру у грудне молоко людини. За деякими даними, озельтамівір та його активний метаболіт були виявлені у грудному молоці, однак їх рівні були низькими, — це може призвести до отримання субтерапевтичної дози немовлям. 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.

Фертильність

На основі доклінічних даних докази про вплив озельтамівіру на фертильність чоловіків або жінок відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб Флукап не має впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

-

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Пацієнти, які не можуть проковтнути капсулу, можуть отримувати відповідні дози лікарського засобу Флукап у вигляді порошку для оральної суспензії.

Дозування

Дози по 75 мг можна приймати як:

1 капсула по 75 мг, або

1 капсула по 30 мг плюс 1 капсула по 45 мг.

Дорослі та підлітки віком від 13 років

Лікування. Рекомендований режим дозування лікарського засобу Флукап — по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу перорально протягом 5 днів дорослим та підліткам (13-17 років) з масою тіла більше 40 кг.

Для пацієнтів з ослабленим імунітетом (дорослі та підлітки (13-17 років) з масою тіла більше 40 кг) рекомендований режим дозування лікарського засобу Флукап — по 1 капсулі 75 мг 2

рази на добу перорально протягом 10 днів (див. підрозділ «Дозування в особливих випадках. Пацієнти з ослабленим імунітетом» нижче).

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

Профілактика після контакту. Рекомендована доза лікарського засобу Флукап для профілактики грипу після тісного контакту з інфікованою особою — по 75 мг 1 раз на добу перорально протягом 10 днів дорослим та підліткам (13–17 років) з масою тіла більше 40 кг, у тому числі пацієнтам з ослабленим імунітетом (дорослі та підлітки (13–17 років) з масою тіла більше 40 кг). Лікування слід розпочинати якомога швидше протягом двох днів після контакту з інфікованою особою.

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, див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Діти віком від 1 до 12 років.

Лікування. Рекомендований режим дозування лікарського засобу Флукап — по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу перорально протягом 5 днів дітям віком від 1 року з масою тіла більше 40 кг, які здатні проковтнути капсулу.

Для дітей з ослабленим імунітетом віком від 1 року з масою тіла більше 40 кг, які здатні проковтнути капсулу, рекомендований режим дозування лікарського засобу Флукап — по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу перорально протягом 10 днів (див. підрозділ «Дозування в особливих випадках. Пацієнти з ослабленим імунітетом»).

Рекомендовані дози озельтамівіру залежно від маси тіла наведено у таблиці:

Маса тіла	Рекомендована доза протягом 5 днів
Від 10 кг до 15 кг	30 мг 2 рази на добу
Від > 15 кг до 23 кг	45 мг 2 рази на добу
Від > 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. Рекомендована доза озельтамівіру для профілактики після контакту з хворим на грип залежно від маси тіла наведена в таблиці:

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

Якщо пацієнти мають труднощі із ковтанням капсул або потребують нижчу дозу препарату, рекомендується застосовувати Флукап вигляді порошку для оральної суспензії (6 мг/мл).

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 з порушенням функції печінки

Немає необхідності коригувати дозу для лікування або профілактики пацієнтам із порушенням функції печінки. Безпеку і фармакокінетику озельтамівіру у дітей із порушенням функції печінки не вивчали.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Лікування грипу. Корекція дози озельтамівіру, необхідна дорослим та підліткам (13-17 років) з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, наведена в таблиці нижче:

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 озельтамівіру, необхідна дорослим та підліткам (13-17 років) з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, наведена в таблиці:

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 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.

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

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Лікування. Рекомендована тривалість лікування грипу у пацієнтів з ослабленим імунітетом становить 10 днів (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»). Корекція дози не потрібна. Лікування слід розпочинати якомога швидше протягом перших двох днів появи симптомів грипу.

Сезонна профілактика. У пацієнтів з ослабленим імунітетом вивчалася довша тривалість (до 12 тижнів) сезонної профілактики (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Діти.

Наявна інформація з безпеки застосування препарату озельтамівіру для лікування грипу у дітей віком від 1 року, отримана у ході проспективних та ретроспективних досліджень спостереження, епідеміологічні дані та дані післяреєстраційного застосування свідчать, що профіль безпеки у дітей віком від 1 року порівнянний зі встановленим профілем безпеки у дорослих.

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

Передозування.

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

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

Специфічного антидоту не існує.

Діти

Частіше повідомляли про передозування у дітей, ніж у дорослих та підлітків. Слід проявляти обережність при застосуванні лікарського засобу Флукап дітям.

Побічні реакції.

У дорослих/підлітків при прийомі озельтамівіру для лікування грипу найчастішими небажаними явищами були нудота і блювання, при прийомі для профілактики грипу — нудота. Вони мали транзиторний характер, виникали, як правило, у перший-другий день лікування та зникали через 1–2 дні. У дітей найчастішим небажаним явищем було блювання. У більшості випадків побічні реакції не призводили до відміни препарату.

Під час постмаркетингового застосування озельтамівіру рідко повідомляли 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 (стосовно нейропсихічних розладів див. розділ «Особливості застосування»).

Для опису частоти побічних реакцій використовували такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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

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

Профіль безпеки у пацієнтів, які отримували озельтамівір 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 кошмари, 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

Найчастіші побічні реакції, які були зареєстровані у дослідженнях застосування озельтамівіру для лікування та профілактики грипу у дітей (при застосуванні дозування на основі віку — від 30 мг 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 atopічний дерматит).

Опис окремих побічних реакцій

Психічні та неврологічні розлади

Грип може бути пов'язаним із психоневрологічними порушеннями, що проявлялися

галюцинаціями, делірієм та неадекватною поведінкою, у деяких випадках — з летальними наслідками. Вказані явища можуть спостерігатись як прояв енцефаліту або енцефалопатії, але можуть виникати без очевидного важкого захворювання.

У хворих на грип при застосуванні озельтамівіру також були зафіксовані випадки судом і делірію (включаючи зміну рівня свідомості, сплутаність свідомості, неадекватну поведінку, марення, галюцинації, ажитацію, тривожність, нічні кошмари), які у поодиноких випадках призводили до випадкового самопошкодження або 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 озельтамівіру, 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 і 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 із хронічними захворюваннями серця та/або захворюваннями дихальної системи був якісно порівнянним із таким у здорових добровольців.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

Лікування грипу у пацієнтів з ослабленим імунітетом вивчали у двох дослідженнях із застосуванням стандартної або високої (подвійної чи потрійної) дози озельтамівіру. Профіль безпеки озельтамівіру в цих дослідженнях відповідав такому, що спостерігався в попередніх клінічних дослідженнях, у яких препарат озельтамівіру 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 %).

Діти з бронхіальною астмою

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

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Гетеро Лабз Лімітед / Hetero Labs Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт ІІІ, Формулейшн Плот № 22 - 110 ІДА, Джидіметла, Хайдерабад, 500 055 Телангана, Індія /
Unit III, Formulation Plot No 22 - 110 IDA, Jeedimetla, Hyderabad, 500 055 Telangana, India.