

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗЕЛЬТА
(AZELTA)

Склад:

діюча речовина: озельтамівір (oseltamivir);

1 таблетка містить озельтамівіру 75,00 мг у формі озельтамівіру фосфату 98,50 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 102), кросповідон, целюлоза мікрокристалічна (тип 101), кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі таблетки білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби для системного застосування. Протівірусні 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 досягається 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 з участю здорових добровольців.

Значення IC_{50} 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. 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 вивчали 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 з 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 пацієнти у групі подвійної дози). Більшість пацієнтів із вірусом, резистентним до озельтамівіру, були інфіковані вірусом грипу типу А та виділяли вірус протягом більш тривалого періоду.

Частота резистентності до озельтамівіру у дітей з ослабленим імунітетом (≤ 12 років), які отримували озельтамівіру 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 озельтамівіру, у проведених на даний час 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 спостерігалось.

Клінічні дані та дані спостережень

У вірусах типу А та В, виділених від 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 від 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 від пацієнтів, які отримували лікування озельтамівіром, 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 штаммах H1N1. Як виявилось, чутливість до озельтамівіру та поширеність таких вірусів змінюється сезонно та географічно. У 2008 році H275Y була виявлена у > 99 % циркулюючих ізолятів грипу H1N1 в Європі. У 2009 році вірус грипу H1N1 («свинячий грип») був майже однорідно чутливим до озельтамівіру, при цьому мали місце спорадичні повідомлення про резистентність при застосуванні препарату з метою лікування та профілактики.

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 внутрішньої дози потрапляє у системний кровообіг у вигляді активного метаболіту, менше 5 % – у вигляді початкового 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 в рівноважному стані становить приблизно 23 л. Це 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

Озельтамівіру фосфат 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 ізоферментів системи цитохрому P450 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/годину) перевищує швидкість клубочкової фільтрації (7,5 л/годину), 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 озельтамівіру. Фармакокінетика при багаторазовому прийомі озельтамівіру вивчалась у невеликої кількості дітей у клінічному дослідженні ефективності. У дітей молодшого віку виведення пропрепарату та активного метаболіту відбувалося швидше, ніж у дорослих, що призводило до більш низької експозиції, вираженої у міліграмах на кілограм маси тіла дози. Прийом озельтамівіру 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 пацієнтів 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 суттєво не відрізняється від 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

озельтамівіру, який описано у розділі «Спосіб застосування та дози», призводить до низької експозиції (в середньому 30 % протягом всіх триместрів) активного метаболіту у вагітних жінок порівняно з невагітними. Проте передбачена низька експозиція залишається вищою від інгібуючих концентрацій (значення IC_{95}) та діапазонів штамів вірусу грипу на терапевтичному рівні. Крім того, дані наглядових 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 порушенням функції нирок дозу слід відкоригувати згідно з рекомендаціями у розділі «Спосіб застосування та дози».

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування грипу

Азельта показаний для дорослих та дітей віком від 6 років з масою тіла більше 40 кг, у яких наявні симптоми, характерні для грипу, під час циркуляції вірусу грипу. Ефективність була продемонстрована, коли лікування було розпочато протягом двох днів після першої появи симптомів.

Профілактика грипу

- Профілактика грипу у дорослих та дітей віком від 6 років з масою тіла більше 40 кг після контакту з особою з клінічно діагностованим грипом під час циркуляції вірусу грипу;
- відповідне застосування препарату Азельта 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 6 років з масою тіла більше 40 кг.

Застосування препарату Азельта 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 групи пацієнтів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату.

Маса тіла менше 40 кг.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні властивості озельтамівіру, такі як слабке зв'язування з білками плазми крові 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 та 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 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 лікарських засобів, характеристиками елімінації активних метаболітів (клубочкова фільтрація та аніонна канальцева секреція) та 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 основним метаболітом при одночасному застосуванні 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 загальноновживаними лікарськими засобами, такими як інгібітори АПФ (еналаприл, каптоприл), тіазидні діуретики (бендрофлуазид), антибіотики (пеніцилін, цефалоспорин, азитроміцин, еритроміцин і доксициклін), блокатори H₂-рецепторів (ранітидин, циметидин), бета-блокатори (пропранолол), ксантини (теофілін), симпатоміметики (псевдоефедрин), опіоїди (кодеїн), кортикостероїди, інгаляційні бронходилататори, анальгетики (ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен і парацетамол). При застосуванні озельтамівіру разом із вказаними препаратами зміни профілю безпеки та частоти виникнення побічних реакцій не зареєстровані.

Механізм взаємодії з пероральними контрацептивами відсутній.

Особливості застосування.

Озельтамівір ефективний тільки при захворюваннях, 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. Азельту слід застосовувати для лікування та профілактики грипу лише при наявності надійних епідеміологічних даних, які свідчать про циркуляцію вірусу. Продemonстровано, що чутливість циркулюючих штамів вірусу грипу до препарату має високу варіабельність, тому лікар повинен враховувати найновішу інформацію щодо чутливості до озельтамівіру циркулюючих на даний час вірусів перед прийняттям рішення про застосування препарату.

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 озельтамівір 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 озельтамівіру при застосуванні для лікування та профілактики рекомендується дорослим та підліткам (13-17 років) з тяжкою нирковою недостатністю. Недостатньо клінічних даних щодо застосування озельтамівіру дітям з нирковою недостатністю віком від 1 року для рекомендацій щодо дозування (див. розділ «Фармакокінетика»).

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 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 розвитком значних вроджених вад розвитку, у тому числі вроджених вад серця. Велика кількість даних щодо застосування озельтамівіру у період вагітності, отриманих у післяреєстраційному періоді та в процесі обсерваційних досліджень (більше 1000 наслідків експозиції під час I триместру), свідчать про відсутність в озельтамівіру мальформативної або фетальної/неонатальної токсичності. Однак в одному обсерваційному дослідженні на тлі відсутності підвищення сукупного розвитку вроджених вад розвитку, результати щодо значних вроджених вад серця, діагнованих протягом 12 місяців після народження, не були переконливими. У цьому дослідженні частота виникнення значних вроджених вад серця після експозиції озельтамівіру під час I триместру становила 1,76 % (7 немовлят із 397 вагітностей) порівняно з 1,01 % для вагітностей без експозиції озельтамівіру у загальній 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, зокрема те, чи хворіли вони на грип.

Дослідження на тваринах не свідчать про репродуктивну токсичність.

У разі необхідності застосування озельтамівіру у період 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 дуже обмежена інформація щодо дітей, які перебували на грудному годуванні, а їх матері отримували в цей період озельтамівір, 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 озельтамівіру на фертильність чоловіків або жінок відсутні.

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

Озельтамівір не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та підлітки віком від 13 років

Лікування

Рекомендований режим дозування лікарського засобу – 75 мг озельтамівіру 2 рази на добу 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 – 75 мг озельтамівіру 2 рази на добу протягом 10 днів (див. підрозділ «Дозування в особливих випадках. Пацієнти з ослабленим імунітетом»).

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

Профілактика після контакту з хворим на грип

Рекомендована доза лікарського засобу Азельта для профілактики грипу після тісного контакту з інфікованою особою – по 75 мг озельтамівіру 1 раз на добу 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). 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 спалаху сезонної епідемії грипу – по 75 мг озельтамівіру 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 6 до 13 років

Лікування

Рекомендований режим дозування лікарського засобу – 75 мг озельтамівіру 2 рази на добу протягом 5 днів дітям віком від 6 років з масою тіла більше 40 кг, які здатні проковтнути таблетку.

Для дітей з ослабленим імунітетом віком від 6 років з масою тіла більше 40 кг, які здатні проковтнути таблетку, рекомендований режим дозування лікарського засобу – 75 мг озельтамівіру 2 рази на добу протягом 10 днів (див. підрозділ «Дозування в особливих випадках. Пацієнти з ослабленим імунітетом»).

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

Профілактика після контакту з хворим на грип

Рекомендована доза лікарського засобу Азельта – 75 мг озельтамівіру 1 раз на добу протягом 10 днів дітям віком від 6 років з масою тіла більше 40 кг (у тому числі дітям з ослабленим імунітетом), які здатні проковтнути таблетку, для профілактики після контакту з хворим на грип.

Профілактика під час сезонної епідемії грипу

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

Препарат у вигляді таблеток не слід застосовувати новонародженим та дітям віком до 6 років. Дана лікарська форма не призначена для лікування дітей, маса тіла яких менше 40 кг, а також для застосування доз нижче 75 мг. У всіх вищезазначених випадках та для пацієнтів, у яких виникають труднощі при ковтанні таблеток, рекомендовано застосовувати препарати озельтамівіру в іншій лікарській формі та дозі.

Дозування в особливих випадках

Пацієнти із порушеннями функції печінки

Немає необхідності коригувати дозу для лікування або профілактики пацієнтам із порушеннями функції печінки. Дослідження з участю дітей із порушеннями функції печінки не проводилися.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Лікування грипу. Корекція дози лікарського засобу Азельта необхідна дорослим та підліткам (13–17 років) з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (див. табл. 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 (суспензія) 2 рази на добу
від > 10 до 30 мл/хв	30 мг (суспензія) 1 раз на добу
≤ 10 мл/хв	не рекомендується (дані відсутні)
пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	30 мг (суспензія) після кожного сеансу гемодіалізу
пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі*	30 мг (суспензія) одноразово

* Дані отримані в результаті досліджень у пацієнтів, 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 лікарського засобу Азельта необхідна дорослим та підліткам (13–17 років) з помірною або тяжкою нирковою недостатністю (див. табл. 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 (суспензія) 1 раз на добу
від > 10 до 30 мл/хв	30 мг (суспензія) через день
≤ 10 мл/хв	не рекомендується (дані відсутні)
пацієнти, які перебувають на гемодіалізі	30 мг (суспензія) після кожного другого сеансу гемодіалізу
пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі*	30 мг (суспензія) 1 раз на тиждень

* Дані отримані в результаті досліджень у пацієнтів, 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 порушеннями функції нирок.

Пацієнти літнього віку

Немає потреби коригувати дозу, за винятком 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»).

Шлях введення

Перорально.

Таблетки необхідно ковтати цілими, запиваючи водою.

Діти.

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

Препарат Азельта застосовувати дітям віком від 6 років з масою тіла більше 40 кг, які здатні проковтнути таблетку.

Передозування.

Повідомлення про передозування озельтамівіру були одержані під час клінічних досліджень та протягом постмаркетингового застосування препарату. У більшості випадків передозування про побічні реакції не повідомлялося. Побічні реакції, про які повідомляли при передозуванні, були за характером та розподілом подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні терапевтичних доз озельтамівіру (див. розділ «Побічні реакції»).

Специфічний антидот невідомий.

Діти

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

Побічні реакції.

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

У дорослих/підлітків при прийомі препарату для лікування грипу найчастішими небажаними явищами були нудота і блювання, при прийомі для профілактики грипу – нудота. Про більшість

із цих побічних реакцій повідомляли у поодиноких випадках, вони мали транзиторний характер і виникали зазвичай у перший-другий день лікування та самостійно зникали через 1-2 дні. У дітей найчастішим небажаним явищем було блювання. У більшості випадків побічні реакції не призводили до відміни озельтамівіру.

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 (щодо 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 ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути встановлена на основі наявних даних). 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 озельтамівіру для лікування та профілактики грипу у дорослих та підлітків, а також у постреєстраційному періоді при застосуванні рекомендованої дози (75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів для лікування та 75 мг 1 раз на добу тривалістю до 6 тижнів для профілактики), наводяться нижче.

Профіль безпеки, зазначений у пацієнтів, які отримували озельтамівір у рекомендованих дозах для профілактики (75 мг 1 раз на добу тривалістю 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;

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

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;

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

з боку органів зору: рідко поширені – порушення зору;

з боку серцевої системи: непоширені – серцеві аритмії;

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

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;

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

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 озельтамівіру 1 раз на добу у дослідженнях профілактики після експозиції озельтамівіру 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 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;

з боку нервової системи: поширені – головний біль;

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

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

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

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

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

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 із різними неврологічними та поведінковими симптомами, що можуть включати галюцинації, делірії та неадекватну поведінку, в деяких випадках - з летальним наслідком. Вказані явища можуть спостерігатися як прояв енцефаліту або енцефалопатії, але можуть виникати без очевидного тяжкого захворювання.

У хворих на грип при застосуванні озельтамівіру у післяреєстраційному періоді також були зафіксовані випадки судом і делірії (включаючи такі симптоми як зміна рівня свідомості, сплутаність свідомості, неадекватну поведінку, марення, галюцинації, ажитацію, тривожність, нічні жахи), 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 та/або дихальної системи

Досліджувана популяція для лікування грипу включала здорових дорослих/підлітків і пацієнтів із 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 з таким у здорових добровольців.

Пацієнти з ослабленим імунітетом

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

У 12-тижневому дослідженні профілактики у 475 осіб з 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 озельтамівіру для профілактики.

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 підозрювані 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 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. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску.

Відпускається за рецептом.

Виробник.

Біофарм Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Валбжиска 13, 60-198 Познань, Польща.

Заявник.

СПЕРКО ІНТЕРНЕТШІЛ ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження заявника.

Спиру Кипріану, 57, БИБЛОСЕРВ БІЗНЕС-ЦЕНТР, 2-й поверх, 6051, Ларнака, Кіпр.