

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства ФЛУСТОП

Торговое название: Флустоп

Международное непатентованное название: Oseltamivir

Описание: капсулы твердые желатиновые, номер 0, корпус белого цвета, крышечка - оранжевого цвета. Содержимое капсул - смесь порошка и гранул белого с желтоватым оттенком цвета.

Состав: активное вещество: осельтамивир - 75 мг (в виде осельтамивира фосфата), вспомогательные вещества: повидон, лактоза безводная, кроскармеллоза натрия, тальк, магния стеарат, крахмал картофельный;

состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E 171), железа оксид красный (E 172).

Форма выпуска: капсулы.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства для системного применения. Ингибиторы нейраминидазы.

Код АТХ: J05AH02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Осельтамивира фосфат является про-лекарством активного метаболита (осельтамивира карбоксилата). Активный метаболит является селективным ингибитором нейраминидазы вируса - гликопротеиновых ферментов, находящихся на поверхности вириона. Активность вирусного фермента нейраминидазы важна для освобождения образованных вирусных частиц из инфицированных клеток и дальнейшего распространения вируса в организме.

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

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

Значение медианы ингибирующей концентрации (IC₅₀) осельтамивира в отношении фермента нейраминидазы для клинически изолированного гриппа А колебалось от 0,1 нМ до 1,3 нМ, для гриппа В было 2,6 нМ. В опубликованных результатах исследований сообщалось о более высоких значениях IC₅₀ для гриппа В - вплоть до 8,5 нМ.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема осельтамивира фосфат легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и в высокой степени превращается в активный метаболит под действием печеночных эстераз. Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5% - в виде исходного препарата. Плазменные концентрации как пролекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе и не зависят от приема пищи.

Распределение

У человека средний объем распределения (V_{ss}) активного метаболита равняется примерно 23 литрам.

Связывание активного метаболита с белками плазмы человека незначительно (около 3%).

Метаболизм

Осельтамивира фосфат в высокой степени превращается в активный метаболит осельтамивира карбоксилат под действием эстераз, находящихся преимущественно в печени. Ни осельтамивира фосфат, ни активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450. Исследования *in vivo* не выявили второй фазы конъюгирования каких-либо компонентов.

Выведение

Всосавшийся осельтамивир выводится, главным образом (>90%), путем превращения в активный метаболит осельтамивира карбоксилат. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится с мочой. У большинства пациентов период полувыведения активного метаболита из плазмы составляет 6-10 часов.

Активный метаболит выводится полностью путем почечной экскреции. Почечный клиренс (18,8 л/час) превышает скорость клубочковой фильтрации (7,5 л/час), что указывает на то, что препарат выводится еще и путем канальцевой секреции. С калом выводится менее 20% принятого внутрь радиоактивно меченого препарата.

Фармакокинетика в особых группах

Пациенты с поражением почек

При назначении осельтамивира по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней больным с различной степенью поражения почек площади под кривой «концентрации активного метаболита в плазме – время» (AUC) обратно пропорциональны снижению функции почек.

Пациенты с поражением печени

Эксперименты *in vitro* показали, что у пациентов с печеночной патологией величина AUC осельтамивира фосфата значительно не повышена, а AUC активного метаболита не снижена.

Пожилые пациенты

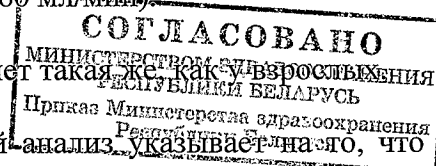
Концентрация активного метаболита осельтамивира карбоксилата у пожилых пациентов (65 - 78 лет) на 25 – 35% выше, чем у взрослых пациентов в возрастной группе младше 65 лет, которые получали осельтамивир в сравнимых дозах. Период полувыведения препарата у пожилых существенно не отличается от такового у более молодых пациентов взрослого возраста. С учетом данных по AUC препарата и переносимости, больным старческого возраста коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа не требуется, в случае отсутствия у этих пациентов умеренных или тяжелых нарушений функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин).

Дети

Фармакокинетика осельтамивира у детей старше 12 лет такая же, как у взрослых.

Беременные

Обобщенный популяционный фармакокинетический анализ указывает на то, что режим дозирования осельтамивира, описанный в разделе «Способ применения и



дозировка», приводит к более низкой концентрации (в среднем на 30% на протяжении всех триместров) активного метаболита при беременности в сравнении с таковой у небеременных женщин. Однако предсказуемая более низкая концентрация превышает ингибирующую концентрацию (значения ДИ 95) и находится на терапевтическом уровне для диапазона штаммов вируса гриппа. Кроме того, имеется доказательство пользы данного режима дозирования в данной популяции пациентов, основанное на данных наблюдательных исследований. Таким образом, регулирование дозы при беременности с целью лечения или профилактики гриппа не рекомендуется.

Показания к применению

Лечение гриппа у взрослых и детей старше 12 лет и при массе тела более 40 кг с типичными симптомами гриппа при массовом распространении вируса гриппа среди населения. Эффективность выявлена в случаях, когда лечение было начато в течение 2-х дней с момента первого проявления симптомов. Данное указание основано на клинических исследованиях возникшего естественным образом гриппа, в основном гриппа А.

Профилактика гриппа:

- постконтактная профилактика у взрослых и детей старше 12 лет и при массе тела более 40 кг после контакта с клинически диагностированным гриппом при массовом распространении вируса гриппа среди населения.

- должное использование Флустопа для профилактики гриппа следует определять в каждом конкретном случае согласно обстоятельствам и потребностям защиты популяции. В исключительных случаях (например, в случае несоответствия между циркулирующим штаммом вируса и вакциной, а также в период пандемии) может быть рассмотрена возможность сезонной профилактики у лиц в возрасте от 12 лет, при массе тела более 40 кг, и старше.

Флустоп не заменяет вакцинации против гриппа.

Применение противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа должно определяться на основе официальных рекомендаций. Решение относительно использования осельтамивира для лечения и профилактики должны приниматься с учетом данных о циркулирующих вирусах гриппа, доступной информации о моделях лекарственной чувствительности для каждого времени года и влияния заболевания в различных географических регионах и популяциях пациентов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любому из перечисленных в разделе «Состав» вспомогательных веществ препарата.

Побочное действие

Общий профиль безопасности

Общий профиль безопасности осельтамивира основывается на данных клинических исследований 6049 взрослых/подростков и 1473 пациентов детского возраста, получавших осельтамивир или плацебо для лечения гриппа, а также 3990 взрослых/подростков и 253 детей, получавших осельтамивир или плацебо (или без лечения) для профилактики гриппа. Дополнительно, 245 пациентов с иммунодефицитом (включая 7 подростков и 39 детей) получали осельтамивир для лечения гриппа и 475 пациентов с иммунодефицитом (в т.ч. 18 детей, из них 10 – на осельтамивире и 8 – на плацебо), получали осельтамивир или плацебо для профилактики гриппа.

СОБЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В исследованиях лечения гриппа у взрослых/подростков чаще описывались такие побочные действия, как тошнота и рвота, в исследованиях профилактики – тошнота. О большинстве этих побочных действий сообщалось однократно в первый или второй день лечения, и они самопроизвольно проходили в течение 1-2 дней. У детей в качестве побочного действия чаще всего описывалась рвота. В большинстве случаев эти побочные эффекты не приводили к прекращению лечения.

С момента начала продаж редко сообщалось о следующих серьезных побочных реакциях осельтамивира: анафилактические и анафилактоидные реакции, заболевания печени (фульминантный гепатит, нарушения функции печени и желтуха), ангионевротический отек, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, желудочно-кишечное кровотечение и нейропсихиатрические расстройства.

(Подробно о нейропсихиатрических расстройствах см. раздел «Меры предосторожности»).

Табличный список нежелательных реакций

Перечисленные в нижеприведенной таблице побочные реакции относятся к следующим категориям: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$). Побочные действия добавлены в соответствующую категорию таблицы на основании комбинированного анализа клинических исследований.

Лечение и профилактика у взрослых и подростков

В исследованиях лечения и профилактики у взрослых и подростков нежелательные реакции, наиболее часто встречавшиеся при приеме рекомендованных доз (75 мг два раза в день в течение 5 дней и 75 мг один раз в день до 6 недель) были количественно схожим с таковым в исследованиях лечения, несмотря на большую продолжительность дозирования в исследованиях профилактики (табл. 1).

Таблица 1. Нежелательные реакции в исследованиях осельтамивира для лечения и профилактики гриппа у взрослых и подростков или во время постмаркетингового наблюдения

Класс систем органов	Побочные эффекты в соответствии с частотой			
	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекционные и паразитарные заболевания		Бронхит, простой герпес, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, синусит		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
Нарушения психики				Возбуждение, необычное поведение

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ОБЪЯВЛАСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 4

				поведение, тревожность, спутанность сознания, мания, бред, галлюцинации, кошмары, членовредительство
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Бессонница	Помутнение сознания, судороги	
Нарушения со стороны органа зрения				Зрительное расстройство
Нарушения со стороны сердца			Нарушение сердечного ритма	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, боль в горле, ринорея		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота, боль в животе (включая боль в верхнем отделе брюшной полости), диспепсия		Желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Увеличение активности печеночных энзимов	Фульминантный гепатит, почечная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Экзема, дерматит, сыпь, крапивница	Ангioneвротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Боль, головокружение (включая вестибулярное), усталость, гипертермия, боль в конечностях		

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Дополнительная информация об отдельных нежелательных реакциях:

Нарушения психики и нарушения со стороны нервной системы

Грипп может быть ассоциирован с различными неврологическими и поведенческими симптомами, которые могут включать такие события, как галлюцинации, делирий и необычное поведение, в некоторых случаях заканчивавшиеся фатальным исходом. Эти расстройства могут проявляться на фоне энцефалита или энцефалопатии, а также в отсутствие выраженного тяжелого заболевания.

У пациентов с гриппом, получавших осельтамивир, в постмаркетинговом периоде сообщалось о судорогах и делирии (включая такие симптомы, как помутнение сознания, спутанность сознания, необычное поведение, мания, галлюцинации, возбуждение, тревога, кошмарные сновидения), которые в очень редких случаях приводили к членовредительству или фатальному исходу. Об этих событиях сообщалось, главным образом, у детей и подростков; часто они начинались внезапно и быстро проходили. Роль осельтамивира в возникновении этих нарушений неизвестна. О таких нейропсихиатрических проявлениях сообщалось и у больных гриппом, которые не получали осельтамивир.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, в том числе гепатит и увеличение активности печеночных энзимов, у пациентов с гриппоподобным заболеванием. Они охватывают случаи фульминантного гепатита/печеночной недостаточности с летальным исходом.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Способ применения и дозы

Подростки 13-17 лет и взрослые.

Лечение

Рекомендованная доза для орального применения составляет 75 мг осельтамивира два раза в день в течение 5 дней для подростков (13-17 лет весом >40 кг) и взрослых.

Лечение необходимо начинать как можно раньше, но не позднее 2 суток от момента развития симптомов гриппа.

Постконтактная профилактика

Рекомендованная доза для профилактики гриппа после тесного контакта с больным гриппом составляет 75 мг осельтамивира один раз в день в течение 10 дней для подростков (13-17 лет) и взрослых. Лечение необходимо начинать как можно раньше, но не позднее 2 суток от момента контакта с больным.

Профилактика во время эпидемии в сообществе

Для профилактики гриппа во время вспышки эпидемии рекомендовано применение 75 мг осельтамивира один раз в день в течение срока до 6 недель.

Особые группы:

Печеночная недостаточность

Коррекция дозы при лечении и профилактике гриппа у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Исследования пациентов детского возраста с печеночной недостаточностью не проводились.

Почечная недостаточность



не отмечалось различий в частоте возникновения осложнений между группами, получавшими лекарство и плацебо.

Тяжелая почечная недостаточность

Рекомендуется коррекция дозы при лечении и профилактике у взрослых и подростков (13-17 лет) с тяжелой степенью почечной недостаточности.

Нейропсихиатрические события

Нейропсихиатрические события во время приема осельтамивира отмечались у пациентов, больных гриппом, особенно у детей и подростков. Такие же события наблюдались также у пациентов, больных гриппом, не принимавших осельтамивир. Следует тщательно контролировать пациентов на предмет поведенческих изменений и тщательно оценивать пользу и риск продолжения лечения для каждого пациента (см. раздел «Побочные действия»).

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Не отмечено влияния лекарственного средства на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, но нарушение данных способностей может быть вызвано действием вируса гриппа на центральную нервную систему.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Заболевание гриппом связано с неблагоприятным развитием беременности и клиническим исходом для плода с риском тяжелых врожденных пороков развития, в том числе врожденных пороков сердца. Большое количество данных о воздействии осельтамивира на беременных женщин из отчетов о постмаркетинговом наблюдении и обсервационных исследований (более 1000 исходов при применении во время первого триместра) не указывают ни на мальформативную, ни на фето/неонатальную токсичность осельтамивира.

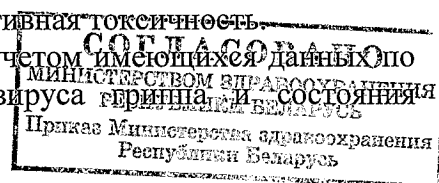
Тем не менее, в одном обсервационном исследовании, где риск общего порока развития не увеличивался, результаты по тяжелым врожденным порокам сердца, диагностированным в течение первых 12 месяцев жизни не были однозначными. В этом исследовании доля пациентов с основными врожденными пороками сердца после воздействия осельтамивира во время первого триместра беременности, составляла 1,76% (7 новорожденных из 397 беременностей) по сравнению с 1,01% в популяции беременных женщин, которые не принимали осельтамивир (отношение шансов 1,75, 95% доверительный интервал 0,51- 5,98). Клиническая значимость этих результатов не совсем ясна, поскольку данные этого исследования имеют ограниченную мощность. Помимо этого, исследование было недостаточно масштабным, чтобы надежно оценить отдельные типы тяжелых пороков развития, более того женщины, принимавшие осельтамивир, и женщины, не принимавшие осельтамивир, не являются сравнимыми в полной мере, в частности, в отношении того, был ли у них грипп или нет.

В исследованиях на животных не выявлена репродуктивная токсичность.

Беременные женщины могут принимать Флуостоп с учетом имеющихся данных по безопасности, патогенности циркулирующего штамма вируса гриппа и состоянию беременной женщины.

Кормление грудью

У крыс в период лактации осельтамивир и его активный метаболит осельтамивира карбоксилат выделялся с грудным молоком. Ограниченные данные о грудных детях, матери которых принимали осельтамивир, и о выделении осельтамивира с грудным молоком продемонстрировали, что осельтамивир и его активный метаболит были найдены в грудном молоке в очень низких дозах, которые ниже терапевтической дозы для



младенца. Принимая во внимание эту информацию, патогенность штамма циркулирующего вируса гриппа и состояние матери, назначение осельтамивира может быть рассмотрено, если это принесет потенциальную пользу для кормящей матери.

Фертильность

На основании доклинических данных нет доказательств влияния Флустапа на мужскую или женскую фертильность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетические свойства осельтамивира, такие как низкая связываемость с белками плазмы и метаболизм, не зависящий от CYP450 и системы глюкуронидазы, предполагают, что клинически существенные взаимодействия посредством этих механизмов маловероятны.

Пробенецид

У пациентов с нормальной почечной функцией не требуется коррекция дозы при одновременном применении осельтамивира и пробенецида. Одновременное применение пробенецида, сильного ингибитора почечной тубулярной анионной секреции, приводит к приблизительно двукратному повышению концентрации активного метаболита осельтамивира.

Амоксициллин

Осельтамивир не имеет фармакокинетического взаимодействия с амоксициллином, который элиминируется тем же путем, и предполагается слабая конкуренция осельтамивира за этот путь выведения.

Почечная элиминация

Клинически существенные лекарственные взаимодействия, вовлекающие конкуренцию за почечную тубулярную секрецию маловероятны по причине известного профиля безопасности большинства этих веществ, особенностей элиминации активного метаболита (гломерулярная фильтрация и тубулярная анионная секреция) и из-за их механизмов экскреции. Все же следует быть осторожным при назначении осельтамивира пациентам, применяющим лекарства с узким терапевтическим интервалом, которые выделяются тем же путем (например, хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Дополнительная информация

Не было замечено фармакокинетических взаимодействий между осельтамивиром или его основным метаболитом при применении осельтамивира вместе с парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, циметидином или антацидами (гидроксидом магния и алюминия, а также карбонатом кальция), ремантадином или варфарином (у пациентов, стабильных на варфарине, не больных гриппом).

Форма выпуска

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку. Одну контурную ячейковую упаковку с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

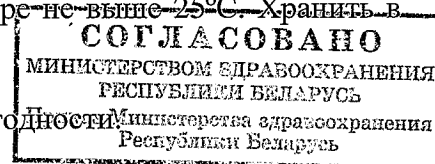
Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.



Предприятие-производитель

Государственное предприятие

«АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,

д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

Для сообщения о нежелательных реакциях на
сайте производителя <http://academpharm.by>
представлена электронная форма обращения

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь