

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АВИФАВИР ФОРТЕ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: АВИФАВИР ФОРТЕ

Международное непатентованное или группировочное наименование: фавипиравир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка содержит:

действующее вещество: фавипиравир 400,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 102, кроскармеллоза натрия, повидон К-30, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный;

пленочная оболочка Опадрай II 85F38183 желтый: поливиниловый спирт, макрогол, краситель железа оксид желтый (E172), тальк, титана диоксид (E171).

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета, с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета с желтоватым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство

Код АТХ: J05AX27

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противовирусная активность in vitro

Фавипиравир обладает противовирусной активностью против лабораторных штаммов вирусов гриппа А и В (половинная максимальная эффективная концентрация (EC_{50}) 0,014-0,55 мкг/мл).

Для штаммов вирусов гриппа А и В, резистентных к адамантану (амантадину и римантадину), осельтамивир и занамивир, EC_{50} составляет 0,03-0,94 мкг/мл и 0,09-0,83 мкг/мл, соответственно. Для штаммов вируса гриппа А (включая штаммы, резистентные к адамантану, осельтамивир и занамивир), таких как свиной грипп типа А и птичий грипп типа А, включая высокопатогенные штаммы (в том числе, H5N1 и H7N9), EC_{50} составляет 0,06-3,53 мкг/мл.

Для штаммов вирусов гриппа А и В, резистентных к адамантану, осельтамивир и

занамивиру, EC_{50} составляет 0,09-0,47 мкг/мл; перекрестная резистентность не наблюдается.

Фавипиравир ингибирует вирус SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). EC_{50} в клетках Vero E6 составляет 61,88 мкмоль, что соответствует 9,72 мкг/мл.

Механизм действия

Фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира (РТФ фавипиравира) и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, участвующую в репликации вируса гриппа. РТФ фавипиравира (1000 мкмоль/л) не показал ингибирующего действия на α ДНК человека, но показал ингибирующее действие в диапазоне от 9,1 до 13,5 % на β и в диапазоне от 11,7 до 41,2 % на γ ДНК человека. Ингибирующая концентрация (IC_{50}) РТФ фавипиравира для полимеразы II РНК человека составила 905 мкмоль/л.

Резистентность

После 30 пересевов в присутствии фавипиравира не наблюдалось изменений в восприимчивости вирусов гриппа типа А к фавипиравиму, резистентных штаммов также не наблюдалось. В проведенных клинических исследованиях (КИ) не обнаружено появление вирусов гриппа, резистентных к фавипиравиму.

Фармакокинетика

Всасывание

Фавипиравир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) 1,5 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 54 %.

Метаболизм

Фавипиравир в основном метаболизируется альдегидоксидазой и частично метаболизируется до гидроксированной формы ксантинооксидазой. В клетках метаболизируется РТФ фавипиравира. Из других метаболитов, кроме гидроксилата, в плазме крови и моче человека регистрировали также конъюгат глюкуроната.

Выведение

В основном фавипиравир выводится почками в виде активного метаболита гидроксилата, небольшое количество выводится в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) около 5 ч.

Пациенты с нарушением функции печени

При приеме фавипиравира пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) увеличения $C_{\max}$ и AUC составили 1,5 раза и 1,8 раз, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные увеличения $C_{\max}$ и AUC для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) составляли 2,1 раз и 6,3 раза, соответственно.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин) остаточная концентрация фавипиравира (C_{trough}) увеличивалась в 1,5 раза по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин) препарат не изучался.

Показания к применению

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к фавипираву или любому компоненту препарата АВИФАВИР ФОРТЕ.

Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ <30 мл/мин).

Беременность или планирование беременности.

Период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

У пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе (возможно повышение уровня мочевой кислоты в крови и обострение симптомов), пожилых пациентов, пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью), пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В доклинических исследованиях фавипиравира в дозировках, схожих с клиническими или меньшими, наблюдалась гибель эмбриона на ранней стадии и тератогенность.

Препарат АВИФАВИР ФОРТЕ противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности. При назначении препарата АВИФАВИР ФОРТЕ женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема препарата.

Необходимо использовать эффективные методы контрацепции (презерватив со спермицидом) во время приема препарата и после его окончания: в течение 1 месяца женщинам и в течение 3 месяцев мужчинам.

При назначении препарата АВИФАВИР ФОРТЕ кормящим женщинам необходимо прекратить грудное вскармливание на время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания, так как основной метаболит фавипиравира попадает в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 30 мин до еды.

Для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, рекомендуется следующий режим дозирования в зависимости от массы тела пациента:

Для пациентов массой тела <75 кг: по 1600 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки в День 1 и далее по 600 мг (1,5 таблетки) 2 раза в сутки в Дни 2-10.

Для пациентов массой тела ≥75 кг: по 1800 мг (4,5 таблетки) 2 раза в сутки в День 1 и далее по 800 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки в Дни 2-10.

Прием препарата должен осуществляться после лабораторного подтверждения диагноза и/или при наличии характерной клинической симптоматики.

Общая продолжительность курса лечения составляет 10 дней или до подтверждения элиминации вируса, если наступит ранее (2 последовательных отрицательных результата ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 ч).

Побочное действие

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в КИ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Таблица 1.

Нежелательные реакции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Классификация по системам органов	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение
Нарушения со стороны сердца	фибрилляция предсердий

Классификация по системам органов	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, тошнота, рвота, запор, глоссит, дискомфорт в эпигастральной области
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд
Общие расстройства и нарушения в месте введения	боль в грудной клетке, астения, энантема
Лабораторные и инструментальные данные	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности мочевой кислоты в крови, повышение активности печеночных ферментов, повышение активности трансаминаз

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в КИ у пациентов с гриппозной инфекцией (данные анализа в совокупной популяции, объединенной для оценки безопасности), представлены в таблице 2. Оценка частоты возникновения нежелательных побочных реакций основывается на классификации ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).

Таблица 2.

Нежелательные реакции у пациентов с гриппозной инфекцией	
Классификация по системам органов	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто: нейтропения, лейкопения редко: лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто: сыпь редко: экзема, зуд
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	часто: гиперурикемия, гипертриглицеридемия нечасто: глюкозурия редко: гипокалиемиа
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	редко: бронхиальная астма, боль в горле, ринит, назофарингит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто: диарея нечасто: тошнота, рвота, боль в животе редко: дискомфорт в животе, язва двенадцатиперстной кишки, кровавый стул, гастрит

Классификация по системам органов	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>часто:</i> повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) <i>редко:</i> повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение концентрации билирубина в крови
Другие	<i>редко:</i> аномальное поведение, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), гематурия, полип гортани, гиперпигментация, нарушение вкусовой чувствительности, гематома, нечеткость зрения, боль в глазу, вертиго, наджелудочковые экстрасистолы, боль в грудной клетке

Передозировка

Сообщения о передозировке фавипиравиром отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат АВИФАВИР ФОРТЕ не метаболизируется цитохромом P450, главным образом метаболизируется альдегидоксидазой и частично метаболизируется ксантинооксидазой. Препарат АВИФАВИР ФОРТЕ ингибирует альдегидоксидазу и цитохром CYP2C8, но не индуцирует цитохром P450.

Таблица 3.

Межлекарственные взаимодействия

Лекарственные препараты	Признаки, симптомы и лечение	Механизм действия и факторы риска
Пиразинамид	Гиперурикемия	Дополнительно повышается реабсорбция мочевой кислоты в почечных канальцах
Репаглинид	Может повыситься концентрация репаглинида в крови, возможно развитие НР на репаглинид	Ингибирование CYP2C8 приводит к повышению концентрации репаглинида в крови
Теофиллин	Концентрация фавипиравира в крови может повыситься, возможно развитие НР на фавипиравир	Взаимодействие с ксантинооксидазой может привести к повышению концентрации фавипиравира в крови
Фамцикловир, сулиндак	Эффективность данных лекарственных препаратов может быть снижена	Ингибирование фавипиравиром альдегидоксидазы может привести к снижению концентрации активных форм

Лекарственные препараты	Признаки, симптомы и лечение	Механизм действия и факторы риска
		данных препаратов в крови

Особые указания

При развитии побочного действия при применении препарата АВИФАВИР ФОРТЕ необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

Поскольку в исследованиях фавипиравира на животных наблюдалась смерть эмбрионов и тератогенность, препарат АВИФАВИР ФОРТЕ нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

1) При назначении препарата АВИФАВИР ФОРТЕ женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Женщинам, способным к деторождению, необходимо в полной мере объяснить риски и тщательно проинструктировать использовать наиболее эффективные методы контрацепции с их партнерами во время приема препарата и в течение 1 месяца после его окончания (презерватив со спермицидом). При предположении о возможном наступлении беременности необходимо незамедлительно отменить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

2) При распределении в организме человека фавипиравир попадает в сперму. При назначении препарата АВИФАВИР ФОРТЕ пациентам-мужчинам необходимо в полной мере объяснить риски и тщательно проинструктировать использовать наиболее эффективные методы контрацепции при сексуальных контактах во время приема препарата и в течение 3 месяцев после его окончания (презерватив со спермицидом). Дополнительно необходимо проинструктировать пациентов-мужчин не вступать в сексуальные контакты с беременными женщинами.

3) При распределении в организме человека фавипиравир попадает в грудное молоко. При назначении препарата АВИФАВИР ФОРТЕ кормящим женщинам необходимо в полной мере объяснить риски и тщательно проинструктировать прекратить грудное вскармливание на время приема препарата и в течение 7 дней после его окончания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время приема препарата АВИФАВИР ФОРТЕ следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

По 35 или 45 таблеток в полиэтиленовый флакон, укупоренный полипропиленовой крышкой с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Кромис», Россия

121205, г. Москва, территория Сколково инновационного центра, Большой бульвар, д. 42, стр. 1, эт. 0, пом. 264

Производитель

ООО «ИИХР», Россия

Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

или

АО «РАФАРМА», Россия

Липецкая обл., Тербунский район, поселение Тербунский с/с, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Организация, принимающая претензии от потребителя

ООО «ИФАРМА», Россия

143026, г. Москва, территория инновационного центра Сколково, Большой Бульвар, д. 40, эт. 3, пом. XXXIII, ком. 77

Телефон: +7 (495) 276-11-43

Факс: +7 (495) 276-11-47

Электронный адрес: sae@ipharma.ru

Генеральный директор

ООО «КРОМИС»

И.Ю. Тырнова