

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФАВИБИРИН-400

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Фавибирин-400

Международное непатентованное или группировочное наименование: фавипиравир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: фавипиравир – 400,0 мг;

Вспомогательные вещества: повидон К30, кремния диоксид коллоидный, кросповидон XL-10, натрия стеарилфумарат.

Пленочная оболочка: гипромеллоза 15, гипромеллоза 6, полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

Описание

Капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; другие противовирусные средства.

Код АТХ: J05AX27

Фармакологические свойства

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), осельтамивиру или занамивиру, 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, осельтамивиру и занамивиру), 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, осельтамивиру 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 показала ингибирующего действия на α ДНК человека, но показала 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 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 ксантиноксидазой. 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 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

Гиперчувствительность к фавипиравиру или любому компоненту препарата Фавибирин-400.

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), у 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 Фавибирин-400 противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности. При назначении препарата Фавибирин-400 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 Фавибирин-400 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:

- для пациентов с массой тела <75 кг по 1600 мг (4 таблетки) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 600 мг (1,5 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии;
- для пациентов с массой тела ≥75 кг по 1800 мг (4,5 таблетки) 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг (2 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии.

Лечение препаратом следует начинать сразу после лабораторного подтверждения диагноза и при наличии характерной клинической симптоматики.

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

Побочное действие

В клиническом исследовании препарата Фавибирин у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) нежелательные реакции наблюдались у 7 пациентов из 79 (8,86 %) в группе исследуемого препарата, в том числе: тошнота (у 1 пациента (1,27 %)), повышение уровня АСТ (у 3 пациентов (3,80 %)), повышения уровня АЛТ (у 6 пациентов (7,59 %)), изжога (у 1 пациента (1,27 %)).

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в КИ у пациентов с гриппозной инфекцией (данные анализа в совокупности популяции, объединенной для оценки безопасности), представлены в таблице 1. 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 1. Нежелательные реакции

Классификации по системам органов	Частота	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
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)
	редко	повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение концентрации билирубина в крови
Другие	редко	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

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

Таблица 2. Межлекарственные взаимодействия

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Возможные эффекты</i>	<i>Механизм действия и факторы риска</i>
<i>Пиразинамид</i>	Гиперурикемия	Дополнительно повышается реабсорбция мочевой кислоты в почечных канальцах
<i>Репаглинид</i>	Может повыситься концентрация репаглинида в крови, возможно развитие нежелательных реакций на репаглинид	Ингибирование CYP2C8 приводит к повышению концентрации репаглинида в крови
<i>Теофиллин</i>	Концентрация фавипиравира в крови может повыситься, возможно развитие нежелательных реакций на фавипиравир	Взаимодействие с ксантиноксидазой может привести к повышению концентрации фавипиравира в крови
<i>Фамцикловир, сулиндак</i>	Эффективность данных лекарственных препаратов может быть снижена	Ингибирование фавипиравиром альдегидоксидазы может привести к снижению концентрации активных форм данных препаратов в крови

Особые указания

При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

Поскольку в исследованиях фавипиравира на животных наблюдалась смерть эмбрионов и тератогенность, препарат Фавибирин-400 нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

1) При назначении препарата Фавибирин-400 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 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 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

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 5 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 35, 45 таблеток вместе с влагопоглотителем помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 7, 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия

Юридический адрес:

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Адрес производственной площадки:

г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

**Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии
от потребителей**

АО «Фармасинтез», Россия

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Интернет-сайт: www.pharmasyntez.com