

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фавибирин-400, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фавипиравир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мг фавипиравира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияВзрослыеПациенты 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.

Пациенты 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).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фавибирин-400 у детей в возрасте от 0 до 18 лет

на данный момент не установлены. Препарат Фавибирин-400 противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь, за 30 мин до еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фавипиравиру или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2.).
- Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ < 30 мл/мин) (см. раздел 5.2.).
- Беременность или планирование беременности (см. раздел 4.6.).
- Грудное вскармливание (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 $\geq$ 30 мл/мин).

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.

Женщины, способные к деторождению

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). Пациентов следует проинструктировать, что при предположении о возможном наступлении

беременности необходимо незамедлительно отменить прием препарата и проконсультироваться с врачом (см. разделы 4.3. и 4.6.).

Мужчины, способные к деторождению

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 (см. разделы 4.3. и 4.6.).

Грудное вскармливание

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 (см. разделы 4.3. и 4.6.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Межлекарственные взаимодействия

Лекарственные средства	Возможные эффекты	Механизм действия и факторы риска
<i>Пипразинамид</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 ксантинооксидазой может привести к повышению концентрации фавипиравира в крови

Фамциклоvir, сулиндак	Эффективность лекарственных препаратов может быть снижена	Ингибирование альдегидоксидазы может привести к снижению концентрации активных форм данных препаратов в крови
--------------------------	---	---

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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.

Лактация

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.

Фертильность

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 %)).

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	<i>часто</i>	нейтропения, лейкопения
	<i>редко</i>	лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<i>нечасто</i>	сыпь
	<i>редко</i>	экзема, зуд
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	<i>часто</i>	гиперурикемия, гипертриглицеридемия
	<i>нечасто</i>	глюкозурия
	<i>редко</i>	гипокалиемия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	<i>редко</i>	бронхиальная астма, боль в горле, ринит, назофарингит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	<i>часто</i>	диарея
	<i>нечасто</i>	тошнота, рвота, боль в животе
	<i>редко</i>	дискомфорт в животе, язва двенадцатиперстной кишки, кровавый стул, гастрит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	<i>часто</i>	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)
	<i>редко</i>	повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение концентрации билирубина в крови
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	<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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Сообщения о передозировке фавипиравиром отсутствуют.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AX27

Противовирусная активность *in vitro*

Фавипиравир обладает противовирусной активностью против лабораторных штаммов вирусов гриппа А и В (половинная максимальная эффективная концентрация (EC₅₀) 0,014–0,55 мкг/мл).

Для штаммов вирусов гриппа А и В, резистентных к адамантану (амантадину и римантадину), осельтамивиру или занамивиру, EC₅₀ 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), EC₅₀ составляет 0,06–3,53 мкг/мл.

Для штаммов вирусов гриппа А и В, резистентных к адамантану, осельтамивиру и занамивиру, EC₅₀ 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 54 %.

Биотрансформация

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

Элиминация

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 (см. раздел 4.3.).

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 (см. раздел 4.3.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

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

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фавибирин-400 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.