

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

АВИФАВИР, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фавипиравир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг фавипиравира.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

Препарат АВИФАВИР показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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 (8 таблеток) 2 раза в сутки в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день терапии;
- для пациентов с массой тела ≥75 кг по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в сутки в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день терапии.

Лечение препаратом следует начинать сразу 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).

Дети

Безопасность и эффективность препарата АВИФАВИР у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, за 30 мин до еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фавипиравису или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин).
- Беременность или планирование беременности.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При развитии нежелательной реакции при применении препарата необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

Беременные и предположительно беременные женщины

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

Женщины, с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

При назначении препарата АВИФАВИР 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.

Мужчины, способные к зачатию

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.

Лактация

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.

Особые группы пациентов

У пациентов пожилого возраста, пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) и пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин) препарат следует принимать с осторожностью (см. раздел 5.2).

Пациенты с подагрой и гиперурикемией

У пациентов с подагрой и гиперурикемией в анамнезе препарат АВИФАВИР следует принимать с осторожностью, поскольку возможно повышение уровня мочевой кислоты в крови и обострение симптомов.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Таблица 1. Межлекарственные взаимодействия

Лекарственные препараты	Возможные эффекты	Механизм действия и факторы риска
Пиразинамид	Гиперурикемия	Дополнительно повышается реабсорбция мочевой кислоты в почечных канальцах.
Репаглинид	Может повыситься концентрация репаглинида в крови, возможно развитие нежелательных реакций на репаглинид	Ингибирование CYP2C8 приводит к повышению концентрации репаглинида в крови.
Теofilлин	Концентрация фавипиравира в крови может повыситься, возможно развитие нежелательных реакций на фавипиравир	Взаимодействие с ксантиноксидазой 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 данных препаратов в крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

При назначении препарата АВИФАВИР 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.

Беременность

В доклинических исследованиях фавипиравира в дозировках, схожих с клиническими или меньшими, наблюдалась гибель эмбриона на ранней стадии и тератогенность. Препарат АВИФАВИР противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности (см. раздел 4.3 и 4.4).

Лактация

При назначении препарата АВИФАВИР 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 (см. раздел 4.3 и 4.4).

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 АВИФАВИР частота пациентов с зарегистрированными случаями нежелательных реакций составила 26,1 % (52/199). Наиболее частыми были нежелательные реакции: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (6,5 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) (5,5 %), повышение уровня мочевой кислоты в крови (4,5 %), повышение уровня трансаминаз (2,5 %), повышение артериального давления (1,0 %). Отмечаемые нежелательные реакции были легкой или умеренной степени тяжести и в большинстве случаев не потребовали лечения.

Данные нежелательные реакции соответствуют известным нежелательным реакциям фавипиравира, представленным в Таблице 2.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции

Классификация по системам органов	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	<i>редко</i> : ринит, назофарингит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	<i>часто</i> : нейтропения, лейкопения <i>редко</i> : лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	<i>часто</i> : гиперурикемия, гипертриглицеридемия <i>редко</i> : гипокалиемия
<i>Психические нарушения</i>	<i>редко</i> : аномальное поведение

Нарушения со стороны нервной системы	<i>редко</i> : вертиго, дисгевзия (искажение вкусовой чувствительности, чувство горечи во рту) <i>частота неизвестна</i> : головная боль, головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	<i>редко</i> : помутнение в поле зрения, боль в глазу <i>частота неизвестна</i> : конъюнктивит аллергический
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	<i>редко</i> : вертиго
Нарушения со стороны сердца	<i>редко</i> : фибрилляция предсердий, наджелудочковые экстрасистолы <i>частота неизвестна</i> : тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	<i>редко</i> : гематома
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>редко</i> : бронхиальная астма, боль в горле, полип гортани <i>частота неизвестна</i> : икота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>часто</i> : диарея <i>нечасто</i> : тошнота, рвота, боль в животе <i>редко</i> : дискомфорт в животе, язва двенадцатиперстной кишки, кровянистый стул, гастрит <i>частота неизвестна</i> : запор, глоссит, дискомфорт в эпигастральной области, частая дефекация
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>частота неизвестна</i> : медикаментозное поражение печени*, токсический гепатит*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>нечасто</i> : сыпь <i>редко</i> : экзема, зуд, пигментация <i>частота неизвестна</i> : крапивница, лекарственное высыпание
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	<i>частота неизвестна</i> : мышечные спазмы
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>нечасто</i> : глюкозурия <i>редко</i> : гематурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>редко</i> : боль в грудной клетке <i>частота неизвестна</i> : астения, энантема
Лабораторные и инструментальные данные	<i>часто</i> : повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) <i>редко</i> : повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) <i>частота неизвестна</i> : повышение артериального давления, повышение уровня креатинина

* – Нарушения со стороны печени развиваются постепенно, чаще на 4–5 день лечения, и, как правило, диагностируются только по изменению лабораторных показателей. После отмены терапии показатели функции печени нормализуются.

Описание отдельных нежелательных реакций

Аллергические реакции

Имеются сообщения о побочных явлениях со стороны кожи (зудящая сыпь, лекарственное высыпание, крапивница), которые могут возникать на 2–3 день начала терапии фавипиравиром, иногда в первый день. Зуд имеет обратимый характер (после отмены препарата прекращается самостоятельно). Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно. Суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с течением самой вирусной инфекции COVID-19. Вероятным представляется аллергический механизм патогенеза кожных реакций на фоне общей сенсibilизации при вирусной инфекции, сочетанный со снижением реологических свойств крови, тромбозом в микроциркуляторном русле, васкулитом вследствие основного заболевания (вирусная

инфекция COVID-19). Течение заболевания COVID-19 сопровождается повышенным иммунным ответом, и кожная сыпь является одним из признаков заболевания.

Острое повреждение почек

Имеется единичное сообщение о случае острого почечного повреждения при совместном приеме препаратов АВИФАВИР и нимесулида (исходный уровень креатинина у пациентки женского пола, 55 лет, составлял 103 мМоль/л, на фоне терапии через 5 суток он составил 163 мМоль/л) на этапе пострегистрационного наблюдения. При отмене фармакотерапии показатель креатинина в анализе нормализовался за 4 дня. В связи с тем, что прием нимесулида одновременно с препаратом АВИФАВИР был начат пациенткой самостоятельно (без назначения врача), и в больших дозах, говорить о риске нефротоксичности препарата АВИФАВИР не представляется возможным.

Сообщение о подозреваемых 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 государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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

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.

Фармакодинамические эффекты

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). На животных моделях *in vivo* фавипиравир продемонстрировал эффективность по излечению животных, зараженных летальной дозой вируса гриппа, в том числе в отношении штаммов, резистентных к осельтамивиру.

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.

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

Отношение связывания с белком сыворотки крови составило от 53,4 до 54,4 % (*in vitro*, центрифужная ультрафильтрация) при 0,3–30 мкг/мл.

Биотрансформация

Фавипиравир в основном метаболизируется альдегидоксидазой и частично метаболизируется до гидроксильированной 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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести ($СКФ < 60$ мл/мин и ≥ 30 мл/мин) остаточная концентрация фавипиравира ($C_{through}$) 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.

Печеночная недостаточность

При приеме фавипиравира пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) увеличения максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) и площади под кривой «концентрация–время» (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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Кроскармеллоза натрия

Повидон-К30

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт

Макрогол

Краситель железа оксид желтый (E172)

Тальк

Титана диоксид (E171)

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 упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из комбинированного материала на основе фольги алюминиевой (ПА/Алю/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 40 или 50 таблеток в полиэтиленовый флакон, укупоренный полипропиленовой крышкой с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

1 флакон или 1, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ИИХР», Россия
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «ИИХР»
141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 995-49-41
E-mail: iihhr@iihr.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата АВИФАВИР доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.