

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**АВИФАВИР**

▼ Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи.

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** АВИФАВИР

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** ~~фавипиравир~~

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:** 1 таблетка содержит:

*действующее вещество:* фавипиравир 200,0 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, тальк, титана диоксид.

**Описание:** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета. 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<sub>50</sub>) 0,014-0,55 мкг/мл).

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006225-290520

СОГЛАСОВАНО

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  $\alpha$  ДНК человека, но показала ингибирующее действие в диапазоне от 9,1 до 13,5 % на  $\beta$  и в диапазоне от 11,7 до 41,2 % на  $\gamma$  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 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 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 АUC составили 1,5 раза и 1,8 раз, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные увеличения  $C_{max}$  и АUC 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  $\geq 30$  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 фавипиравиру или любому компоненту препарата АВИФАВИР.

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  $\geq$  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 противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности. При назначении препарата АВИФАВИР женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2х 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 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. Препарат АВИФАВИР назначается в условиях стационара.

#### *Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)*

Препарат АВИФАВИР назначается взрослым по стандартной схеме в зависимости от массы тела пациента:

Для пациентов массой тела менее 75 кг: по 1600 мг 2 раза в сутки в День 1 и далее по 600 мг 2 раза в сутки в Дни 2-10.

Для пациентов массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 раза в сутки в День 1 и далее по 800 мг 2 раза в сутки в Дни 2-10.

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 АВИФАВИР нежелательные реакции наблюдались у 6 из 60 пациентов (10%), в том числе рвота у 2 (3,3%) пациентов, тошнота

у 1 (1,7%) пациента, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) у 1 (1,7%) пациента и боль в грудной клетке у 1 (1,7%) пациента. Данные нежелательные реакции, за исключением боли в грудной клетке неясного генеза, соответствуют известным нежелательным лекарственным реакциям фавипиравира, представленным 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

<i>Классификация по системам органов</i>	<i>Нежелательные реакции</i>
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	<i>часто:</i> нейтропения, лейкопения <i>редко:</i> лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	<i>часто:</i> гиперурикемия, гипертриглицеридемия <i>нечасто:</i> глюкозурия <i>редко:</i> гипокалиемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<i>нечасто:</i> сыпь <i>редко:</i> экзема, зуд
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	<i>редко:</i> бронхиальная астма, боль в горле, ринит, назофарингит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</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 гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) <i>редко:</i> повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение концентрации билирубина в крови

<i>Классификация по системам органов</i>	<i>Нежелательные реакции</i>
<i>Другие</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

### **Передозировка**

Сообщения о передозировке фавипиравиром отсутствуют.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006225-290520

СОГЛАСОВАНО

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

**Таблица 2. Межлекарственные взаимодействия**

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Признаки, симптомы и лечение</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 ксантинооксидазой 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**

Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи.

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

До начала приема препарата АВИФАВИР необходимо предоставить письменную информацию пациенту об эффективности препарата и рисках, связанных с его применением (в том числе о риске влияния на эмбрион и плод) и получить письменное согласие на применение препарата.

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

1) При назначении препарата АВИФАВИР женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2х 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 препарата АВИФАВИР 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 препарат АВИФАВИР 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.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала на основе фольги алюминиевой и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

1 флакон или 4 контурных ячейковых упаковок 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**

1 год. Не использовать после истечения срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

ООО «КРОМИС», Россия

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

**Производитель**

АО «ИИХР», Россия

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

**Организация, принимающая претензии от потребителя**

ООО «ИФАРМА», Россия

143026, Москва, территория инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д. 7

Телефон: +7 (495) 276-11-43

Факс: +7 (495) 276-11-47

Электронный адрес: SAE@ipharma.ru

Генеральный директор

ООО «КРОМИС»

А.А. Блинов