

Состав

действующее вещество: фавипиравир;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит фавипиравиру 200 мг;

вспомогательные вещества: L-гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, кремния диоксид, повидон, натрия стеарилфумарат.

Состав пленочной оболочки: опадри желтый 03A520072, гипромеллоза НРМС 2910 (Е 464), тальк, титана диоксид (Е 171), оксид железа желтый (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные средства прямого действия. Другие противовирусные препараты. Фавипиравир. Код АТХ J05A X27.

Фармакодинамика

Противовирусная активность *in vitro*

Фавипиравир продемонстрировал противовирусную активность в отношении лабораторных штаммов вируса гриппа типа А и типа В с ЕС₅₀ 0,014-0,55 мкг/мл.

ЕС₅₀ против сезонных вирусов гриппа типа А и типа В, включая штаммы, устойчивые к адамантану (амантадин и римантадин), осельтамивира или занамивира, составил 0,03-0,94 мкг/мл и 0,09-0,83 мкг/мл соответственно .

ЕС₅₀ против вирусов гриппа типа А и типа В, устойчивых к адамантану, осельтамивира и занамивира, составлял 0,09-0,47 мкг/мл, и перекрестной устойчивости не наблюдалось.

ЕС₅₀ против вирусов гриппа типа А (включая штаммы, устойчивые к адамантану, осельтамивира или занамивира), таких как свиной тип А и птичий тип А, включая высокопатогенные штаммы (включая H5N1 и H7N9), составлял 0,06-3,53 мкг/мл .

Механизм действия

Считается, что фавипиравир метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфатной формы (фавипиравир РТФ). Фавипиравир РТФ селективно подавляет РНК-полимеразы, которая участвует в репликации вируса гриппа. Фавипиравир РТФ проявляет различную активность в отношении ДНК-полимеразы человека α , β и γ : фавипиравир РТФ (1000 мкмоль/л) не проявлял ингибирующего влияния на α -полимеразы; на 9,1-13,5% ингибировал β -полимеразы и на 11,7-41,2% ингибировал γ -полимеразы. Ингибирующая концентрация (IC50) фавипиравиру РТФ на РНК-полимеразы II человека составляла 905 мкмоль/л.

Резистентность

Не наблюдалось изменений чувствительности вируса гриппа типа А к фавипиравиру и не было обнаружено резистентных вирусов. В клинических исследованиях, включая международное исследование III фазы, информации о появлении резистентности к фавипиравиру вирусов гриппа не получено.

Фармакокинетика

Абсорбция

Концентрация в крови

В приведенной таблице представлены фармакокинетические параметры фавипиравиру, который применяли перорально 8 здоровых взрослых в дозе 1600 мг дважды в сутки в первый день, затем по 600 мг дважды в сутки в течение 4 дней (1600 мг/600 мг два раза в день) с последующим однократным применением дозы 600 мг один раз в сутки.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры фавипиравиру

Дозировка	День	C _{max} (мкг/мл)	AUC (мкг·ч/мл)	T _{max} (ч)	T _{1/2} (ч)
1600 мг 2 раза в сутки в день 1 600 мг 2 раза в сутки в день 2-5	Дни 1-5	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75, 4)	4,8 ± 1,1

600 мг 1 раз в сутки в день 6	день 6	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75, 2)	5,6 ± 2,3
-------------------------------	--------	-----------------	------------------	------------------	-----------

После многократного приема здоровым добровольцем фавипиравирu течение 7 дней, у которого обнаружено незначительную активность альдегидоксидазы (АО), расчетное значение AUC неизмененном виде составило 1452,73 мкг · ч/мл в 1-й день и 1324,09 мкг · ч/мл 7-й день.

Распределение

Когда 20 здоровых взрослых мужчин применяли перорально фавипиравир в дозах 1200 мг 2 раза в день в течение первого дня, а затем 800 мг 2 раза в день в течение 4 дней, среднее геометрическое концентрации в сперме составляло 18,341 мкг/мл на третий день применения препарата и 0,053 мкг/мл на второй день после отмены препарата. Через 7 дней после отмены препарата его уровне в сперме были ниже предела количественного определения (0,02 мкг/мл) у всех участников исследования. Среднее соотношение концентрации препарата в сперме и его концентрации в плазме крови составляло 0,53 на третий день применения препарата и 0,45 на второй день после отмены препарата. Коэффициент связывания с белками в сыворотке крови составил 53,4-54,4% (in vitro, центрифужная ультрафильтрация) при концентрации препарата в крови 0,3-30 мкг/мл.

Метаболизм

Фавипиравир не метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450 (CYP): он метаболизируется альдегидоксидазой (АО) и частично метаболизируется до гидроксилированных формы ксантинооксидазы (ХО). В исследованиях с использованием микросом печени человека образования гидроксилату составляло от 3,98 до 47,6 пмоль/мг белка/мин, при этом в связи с межиндивидуальной вариабельностью значение активности АО отличались максимум в 12 раз. Конъюгат глюкуронаты наблюдался в плазме крови и моче человека как метаболит, отличный от гидроксилированных формы.

Вывод

Фавипиравир выводился преимущественно в гидроксилированных форме с мочой, а также небольшое количество препарата выводится в неизмененном виде. В 7-дневном исследовании с многократным пероральным применением в 6 здоровых взрослых лиц совокупный коэффициент выведения с мочой препарата в неизмененном и гидроксилированных форме составил 0,8% и 53,1%

соответственно в течение 48 часов после приема последней дозы.

Во время фармакокинетического исследования, проведенного за пределами Японии, сообщалось о повышении уровня фавипиравиру в плазме крови у пациентов с нарушением функции печени.

Показания

Для лечения новых или повторных пандемических инфекций, вызванных вирусом гриппа, при которых лечение другими противовирусными средствами было неэффективным или недостаточно эффективным.

Противопоказания

- Беременность или подозрение на беременность: в исследованиях на животных наблюдались смерть эмбриона на ранних сроках и тератогенные эффекты (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- реакции повышенной чувствительности к любому компоненту препарата в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Лікарський засіб Ковіфлу не метаболізується ізоферментами системи цитохрому Р450 (СYP): він метаболізується переважно альдегідоксидазою (АО) та частково ксантиноксидазою (ХО). Цей препарат інгібує АО і СYP2С8, але не індукуює ізоферменти системи СYP (див. розділ «Фармакокінетика»).

Запобіжні заходи при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами

Таблиця 2. Лікарські засоби, одночасно з якими фавіпіравір слід застосовувати з обережністю

Препарат	Ознаки, симптоми та лікування	Механізм взаємодії та фактори ризику
----------	-------------------------------	--------------------------------------

Піразинамід	Підвищується рівень сечової кислоти в крові. При застосуванні піразинамід у дозі 1,5 г один раз на день і фавіпіравіру в дозі 1200 мг/ 400 мг два рази на день рівень сечової кислоти в крові становив 11,6 мг/дл, коли піразинамід застосовували окремо, і 13,9 мг/дл, коли піразинамід застосовували в комбінації з фавіпіравіром.	Посилення реабсорбції сечової кислоти в ниркових каналцях внаслідок адитивного ефекту.
Репаглінід	Рівень репаглініду в крові може збільшуватися, а також можуть виникати побічні реакції на репаглінід.	Інгібування CYP2C8 підвищує рівень репаглініду в крові.
Теофілін	Рівень фавіпіравіру в крові може збільшуватися, також можуть виникати побічні реакції на фавіпіравір.	Взаємодія з ХО може підвищувати рівень фавіпіравіру в крові.
Фамцикловір	Ефективність цих препаратів може знижуватися.	Інгібування АО фавіпіравіром може зменшити рівень активних форм цих препаратів у крові.
Суліндак		

In vitro фавіпіравір необоротно інгібував АО залежно від дози та часу та інгібував CYP2C8 залежно від дози. Не спостерігалось інгібуючої активності щодо КО і слабкої інгібуючої активності відносно CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4. Гідроксильований метаболіт виявив слабку інгібуючу активність до CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4.

Індуктивного впливу фавіпіравіру на CYP не спостерігалось.

Таблиця 3. Вплив супутніх лікарських засобів на фармакокінетику фавіпіравіру

Супутній лікарський засіб і дозування	Доза фавіпіравіру	N	Час застосування дози	Співвідношення параметрів для фавіпіравіру (90 % ДІ) (при застосуванні в комбінації/окремо)	
				C _{max}	AUC

Теофілін 200 мг двічі на добу у дні з 1 по 9; 200 мг один раз на добу на день 10	600 мг 2 рази на добу у день 6	10	день 6	1,33 (1,19; 1,48)	1,27 (1,15; 1,40)
			день 7	1,03 [0,92; 1,15]	1,17 (1,04; 1,31)
Озельтамівір 75 мг двічі на добу у дні з 1 по 5; 75 мг один раз на добу на день 6	600 мг двічі на добу на день 5, 600 мг один раз на добу на день 6	10	день 6	0,98 [0,87; 1,10]	1,01 (0,91; 1,11)
Ралоксифен 60 мг один раз на добу у дні з 1 по 3	1200 мг двічі на добу у день 1, 800 мг двічі на добу на день 2, 800 мг 1 раз на добу на день 3	17	день 1	1,00 (0,90; 1,10)	1,03 (0,95; 1,12)
			день 3	0,90 (0,81; 0,99)	0,85 (0,79; 0,93)
Гідралазин 5 мг один раз на добу у дні 1 та 5	1200 мг (перша доза)/400 мг (друга доза) у день 1, 400 мг двічі на добу у дні з 2 по 4, 400 мг один раз на добу на день 5	14	день 1	0,99 (0,92; 1,06)	0,99 (0,92; 1,07)
			день 5	0,96 (0,89; 1,04)	1,04 (0,96; 1,12)

Вплив фавіпіравіру на фармакокінетику супутніх лікарських засобів

Супутній лікарський засіб і дозування	Доза фавіпіравіру	N	Час застосування дози	Співвідношення параметрів для фавіпіравіру (90 % ДІ) (при застосуванні в комбінації / окремо)	
				C _{max}	AUC
Теофілін 200 мг двічі на добу у дні з 1 по 9; 200 мг один раз на добу на день 10	600 мг двічі на добу на день 6; 600 мг один раз на добу у дні з 7 по 10	10	день 7	0,93 (0,85; 1,01)	0,92 (0,87; 0,97)
			день 10	0,99 (0,94; 1,04)	0,97 (0,91; 1,03)
Озельтамівір 75 мг двічі на добу у дні з 1 по 5; 75 мг один раз на добу на день 5	600 мг двічі на добу на день 5; 600 мг один раз на добу на день 6	10	день 6	1,10 (1,06; 1,15)	1,14 (1,10; 1,18)
Ацетамінофен 650 мг один раз на добу у дні 1 та 5	1200 мг двічі на добу у день 1, 800 мг двічі на добу у дні з 2 по 4, 800 мг один раз на добу на день 5	28	день 1	1,03 (0,93; 1,14)	1,16 (1,08; 1,25)
			день 5	1,08 (0,96; 1,22)	1,14 (1,04; 1,26)

Комбінація норетиндрон/ етинілестрадіол 1 мг/0,035 мг один раз на добу у дні з 1 по 5	1200 мг двічі на добу у день 1, 800 мг двічі на добу у дні з 2 по 4, 800 мг один раз на добу на день 5	25	день 12 [норетиндрон]	1,23 (1,16; 1,30)	1.47 (1,42; 1,52)
			день 12 [норетиндрон]	1,48 (1,42; 1,54)	1.43 (1,39; 1,47)
Репаглінід 0,5 мг один раз на добу у день 13	1200 мг двічі на добу у день 1, 800 мг двічі на добу у дні з 2 по 4, 800 мг один раз на добу на день 5	17	день 13	1,28 (1,16; 1,41)	1,52 (1,37; 1,68)
Гідралазин 5 мг один раз на добу у дні 1 та 5	1200 мг (перша доза)/400 мг (друга доза) у день 1, 400 мг двічі на добу у дні з 2 по 4, 400 мг один раз на добу на день 5	14	день 1	0,73 (0,67; 0,81)	0,87 (0,78; 0,97)
			день 5	0,79 (0,71; 0,88)	0,91 (0,82; 1,01)

Особенности применения

Предостережение

1. Поскольку в исследованиях на животных наблюдались случаи смерти эмбриона на ранних сроках развития и тератогенные эффекты, не следует применять Ковифлу женщинам с установленной или подозреваемой беременностью (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).
2. При применении лекарственного средства женщинам репродуктивного возраста перед началом лечения должен быть подтвержден отрицательный результат теста на беременность. Следует подробно объяснить женщинам, какими рисками сопровождается применение этого препарата, и настоятельно рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции женщине и ее партнеру во время лечения и в течение 7 дней

после окончания его применения (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью») . Если во время лечения возникает подозрение на беременность, женщине следует рекомендовать немедленно прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

3. Фавипиравир проникает в сперму. При применении препарата у пациентов мужского пола следует подробно объяснить им, какими рисками сопровождается лечения этим препаратом, и настоятельно рекомендовать им использовать эффективные методы контрацепции во время половых актов в период лечения и в течение 7 дней после его окончания (мужчины имеют использовать презервативы). Кроме того, пациентам мужского пола следует сообщить, что они не должны вступать в половые контакты с беременными женщинами (см. Разделы «Применение в период беременности или кормления грудью» и «Фармакокинетика»).
4. Перед началом лечения следует детально объяснить информацию об эффективности препарата и риски (включая риск влияния на плод).
5. Перед началом лечения следует тщательно взвесить целесообразность его применения.

Меры предосторожности

1. Ковифлу - это препарат, применение которого следует рассматривать только в случае вспышки новых или повторно возникших инфекций, вызванных вирусом гриппа, при которых другие противовирусные лекарственные средства являются неэффективными или недостаточно эффективными. При проведении терапии препаратом следует ознакомиться с самой свежей информацией и назначать только соответствующим пациентам.
2. Фавипиравир не является эффективным против бактериальных инфекций.
3. Фавипиравир не предназначен для применения у детей (см. Раздел «Дети»).
4. Независимо от способа введения или типа противогриппозных вирусных средств, у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гриппа, были зарегистрированы случаи аномального поведения (см. Раздел «Побочные реакции»). Во избежание несчастных случаев, таких как падение через необычное поведение, в качестве превентивной меры пациентов или их опекунов нужно проинструктировать о том, что:
 - может быть аномальное поведение,
 - когда пациенты проходят лечение дома, опекуны или другие лица должны принимать превентивных мер по несчастным случаям, таких как падение, в течение как минимум 2 дней после начала лихорадки.

Тяжелые формы аномального поведения, которые приводили к несчастным случаям при падении, чаще наблюдались у мальчиков школьного возраста и

несовершеннолетних. Известно, что такие симптомы с большей вероятностью оказывались в течение 2 дней после начала лихорадки.

Следует тщательно наблюдать за пациентами, и если наблюдаются какие-либо отклонения, лечение следует прекратить и принять соответствующие меры.

5. Инфекция, вызванная вирусом гриппа, может осложниться бактериальными инфекциями или сопровождаться симптомами, которые легко спутать с гриппоподобными симптомами. В случае бактериальной инфекции или подозрения на бактериальную инфекцию следует принять соответствующие меры, как применение антибактериальных препаратов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Отсутствуют данные о влиянии фавипиравиру на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Противопоказано применять препарат Ковифлу женщинам с известной или подозреваемой беременностью. В исследованиях на животных с уровнями экспозиции, аналогичными или ниже клиническую экспозицию, наблюдались смерть эмбриона на ранних сроках (у крыс) и тератогенные эффекты (у обезьян, мышей, крыс и кроликов).

Кормление грудью

При применении лекарственного средства Ковифлу кормления грудью следует прекратить грудное вскармливание. В ходе исследований было установлено, что основной метаболит фавипиравиру - гидроксигликообразная форма - проникает в грудное молоко.

Поскольку в исследованиях на животных наблюдались случаи смерти эмбриона на ранних сроках развития и тератогенные эффекты, не следует применять фавипиравир женщинам с установленной или подозреваемой беременностью (см. Разделы «Противопоказания»).

При применении фавипиравиру женщинам репродуктивного возраста перед началом лечения должен быть подтвержден отрицательный результат теста на беременность. Следует подробно объяснить женщинам, какими рисками сопровождается применение этого препарата, и настоятельно рекомендовать

использовать эффективные методы контрацепции женщине и ее партнеру во время лечения и в течение 7 дней после окончания его применения. Если во время лечения возникает подозрение на беременность, женщине следует рекомендовать немедленно прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

Фавипиравир проникает в сперму. При применении препарата у пациентов мужского пола следует подробно объяснить им, какими рисками сопровождается лечение этим препаратом, и настоятельно рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время половых актов в период лечения и в течение 7 дней после окончания его применения (мужчины имеют использовать презервативы). Кроме того, пациентам мужского пола следует сообщить, что они не должны вступать в половые контакты с беременными женщинами (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Способ применения и дозы

Применение препарата следует начать немедленно после появления гриппоподобных симптомов.

Общий период лечения должен составлять 5 дней. Обычная доза фавипиравиру для взрослых составляет по 1600 мг (8 таблеток) перорально дважды в сутки в первый день лечения, после чего применяют по 600 мг (3 таблетки) перорально дважды в сутки в течение 4 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Поскольку у пожилых людей физиологические функции часто бывают сниженным, применять им Ковифлу следует с осторожностью, контролируя общее состояние пациента.

Пациенты детского возраста (<18 лет)

Препарат не предназначен для применения у детей.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью, по 6 человек для каждого класса) при применении Ковифлу перорально в дозах 1200 мг дважды в сутки в течение первого дня, а затем 800 мг дважды в сутки в течение 4 дней по сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами значение C_{max} и AUC на 5-й день были

соответственно примерно в 1,6 раза и 1,7 раза выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени и в 1,4 раза и 1,8 раза выше у пациентов с умеренными нарушениями функции печени.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью, 4 человека) при применении фавипиравиру внутрь в дозе 800 мг дважды в сутки в течение первого дня, а затем 400 мг дважды в сутки в течение 2 дней по сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами значение C_{max} и AUC на 3-й день были соответственно примерно в 2,1 и 6,3 раза выше.

Ситуации, когда применение препарата требует осторожности

Лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с активной подагрой или подагрой в анамнезе, а также пациентам с гиперурикемией (у таких пациентов может повыситься уровень мочевой кислоты в крови, а следовательно, симптомы могут усилиться).

Дети

Препарат не предназначен для применения у детей.

Передозировка

Отсутствуют данные о передозировке фавипиравиром.

Побочные реакции

Побочные реакции у лиц, принимавших участие в исследовании применения препарата для лечения гриппа

В клинических исследованиях, проведенных в Японии, и в международном исследовании ИИИ фазы (исследования, которые проводились с уровнями доз ниже утвержденной дозы) побочные реакции наблюдались у 100 из 501 участника (19,96%), в которых оценивали безопасность применения препарата (включая отклонения от нормы результатов лабораторных анализов).

Наиболее распространенные побочные реакции включали повышение уровня мочевой кислоты в крови у 24 человек (4,79%), диарею у 24 человек (4,79%), уменьшение количества нейтрофилов у 9 человек (1,80%), увеличение уровня АСТ (глутамат-оксалоацетаттрансаминазы) у 9 человек (1,80%), повышение уровня АЛТ (глутамат-пируваттрансаминазы) в 8 человек (1,60%).

Клинически значимые побочные реакции (на аналогичные лекарственные средства)

Сообщалось нижеприведенные клинически значимые побочные реакции при применении других противогриппозных лекарственных средств. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента и в случае обнаружения каких-либо нарушений терапию следует прекратить и принять соответствующие меры.

- Шок, анафилаксия.
- Пневмония.
- Фульминантный гепатит, дисфункция печени, желтуха.
- Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), синдром Стивенса-Джонсона.
- острое поражение почек.
- уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов.
- неврологические и психиатрические симптомы (нарушение сознания, делирий, галлюцинации, бред, судороги и т.д.).
- Хотя причинно-следственная связь не установлена, сообщалось о психоневротичные симптомы, такие как аномальное поведение, после применения препаратов против вируса гриппа, включая лекарственное средство Ковифлу (см. "" Особенности применения »).
- Геморрагический колит.

Другие побочные реакции

Если возникают побочные реакции, перечисленные ниже, следует провести симптоматическое лечение

Таблица 5

Класс системы органов	$\geq 1 \%$	От 0,5 % до 1 %	$< 0,5 \%$
Гиперчувствительность		высыпания	Экзема, зуд
Со стороны печени	Увеличение уровня АСТ (глутамат-оксалоацетаттрансаминазы) и увеличение уровня АЛТ (глутамат-пируваттрансаминазы), увеличение уровня γ -ГТП (гамма-глутамилтрансферазы)		Увеличение уровня щелочной фосфатазы (ЛФ) в крови, увеличение уровня билирубина в крови

Со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея (4,79 %)	Тошнота, рвота, боль в животе	Дискомфорт в животе, язва двенадцатиперстной кишки, наличие неизменной крови в кале, гастрит
Со стороны крови	Уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества лейкоцитов		Увеличение количества лейкоцитов, уменьшение количества ретикулоцитов, увеличение количества моноцитов
Метаболические расстройства	Увеличение уровня мочевой кислоты в крови (4,79%), увеличение уровня триглицеридов в крови	Присутствие глюкозы в моче	Уменьшение уровня калия в крови
Со стороны дыхательной системы			Бронхиальная астма, боль в ротоглотке, ринит, назофарингит
Другие расстройства			Увеличение уровня КФК (КФК) в крови, присутствие крови в моче, полип в миндалинах, пигментация, дисгевзия (нарушение восприятия вкуса), синяки, нечеткость зрения, боль в глазах, вертиго, наджелудочковые экстрасистолы

Срок годности

1 год.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 34 таблетки в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Гленмарк Фармасьютикалз Лтд./Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Село Кишанпура, Бадди-Налагарх Роуд, Техсил Бадди, р-н Солана, (х.п.) 173205, Индия/Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Baddi, Distt. Solan (H.P.) 173205, India.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).