МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006288-170920
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРЕПЛИВИР

Регистрационный номер:

Торговое наименование: АРЕПЛИВИР

Международное непатентованное или группировочное наименование: фавипиравир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на 1 таблетку:

Действующее вещество:

Фавипиравир - 200,0 мг

Вспомогательные вещества:

Повидон (К-30), кремния диоксид коллоидный, гипролоза низкозамещенная, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), кросповидон, стеариновая кислота.

Пленочная оболочка:

Готовое пленочное покрытие Опадрай® 03F220114 желтый [Гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 4000 (Полиэтиленгликоль 4000), краситель железа оксид желтый Е172].

Описание: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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_{50}) 0,014-0,55 мкг/мл).

Для штаммов вирусов гриппа А и В, резистентных к адамантану (амантадину 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 фавипиравиру, резистентных штаммов также не наблюдалось. В проведенных клинических исследованиях не обнаружено появление вирусов гриппа, резистентных к фавипиравиру.

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 гидроксилированной 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 (Cthrough) 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 АРЕПЛИВИР.

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 АРЕПЛИВИР противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности. При назначении препарата

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

Прием препарата должен осуществляться на основании клинической картины и/или 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 АРЕПЛИВИР частота пациентов с зарегистрированными случаями нежелательных явлений составила 24,04% (25/104). Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) наблюдалось у 17,3% (18/104) пациентов, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) – у 12,5% (13/104) и повышение активности креатинфосфокиназы – у 0,9% (1/104) пациентов. Данные нежелательные реакции соответствуют известным нежелательным лекарственным реакциям фавипиравира, представленным в Таблице 1.

Оценка частоты возникновения нежелательных побочных реакций основывается на классификации ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).

Таблица 1. Нежелательные реакции

Классификация по системам органов	***Нежелательные реакции***
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*часто*: нейтропения, лейкопения *редко*: лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*часто*: гиперурикемия, гипертриглицеридемия *нечасто:* глюкозурия *редко*: гипокалиемия
Нарушения со стороны иммунной системы	*нечасто:* сыпь *редко*: экзема, зуд
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, кровянистый стул, гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*часто:* повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (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 метабилизируется цитохромом Р450, главным образом метаболизируется альдегидоксидазой и частично ксантиноксидазой. Фавипиравир ингибирует альдегидоксидазу и цитохром CYP2C8, но не индуцирует цитохром Р450.

Таблица 2. Межлекарственные взаимодействия

Лекарственные средства	***Признаки, симптомы и лечение***	***Механизм действия и факторы риска***
Пиразинамид	Гиперурикемия	Дополнительно повышается реабсорбция мочевой кислоты в почечных канальцах.
Репаглинид	Может повыситься концентрации репаглинида в крови, возможно развитие нежелательных реакций на репаглинид	Ингибирование CYP2C8 приводит к повышению концентрации репаглинида в крови.

Теофиллин	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.

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 АРЕПЛИВИР нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

1) При назначении препарата АРЕПЛИВИР 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 40, 100 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой из полипропилена с контролем первого вскрытия. Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Производитель

АО «Биохимик», Россия

Юридический адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Адрес места производства: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Тел.: +7 (8342) 38-03-68

E-mail: biohimic@biohimic.ru, www.biohimik.ru

Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: 8-800-777-86-04 (бесплатно), +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Руководитель отдела регистрации и
регуляторных отношений
ООО «ПРОМОМЕД РУС» Т.В. Лютова