

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРЕПЛИВИР, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фавипиравир.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Пациенты 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 со 2-го по 10-й день терапии;

Пациенты 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 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 (два последовательных отрицательных результата ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часов).

Дети

Безопасность и эффективность препарата АРЕПЛИВИР у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарат АРЕПЛИВИР 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 фавипираву или к 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 (скорость клубочковой фильтрации (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
- У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью)
- У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин)

Особые указания

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

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

Женщины, способные к деторождению

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). 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 ксантинооксидазой. Фавипиравир ингибирует альдегидоксидазу и цитохром CYP2C8, но не индуцирует цитохром P450.

Таблица 1. Межлекарственные взаимодействия

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Возможные эффекты</i>	<i>Механизм действия и факторы риска</i>
Пипразинамид	Гиперурикемия	Дополнительно повышается реабсорбция мочевой кислоты в почечных канальцах.
Репаглинид	Может повыситься концентрации	Ингибирование CYP2C8

	репаглинида в крови возможно приводит к повышению концентрации репаглинида в крови.
Теofilлин	Концентрация фавипиравира в крови может повыситься, возможно развитие нежелательных реакций на фавипиравир
Фамцикловир, сулиндак	Эффективность данных лекарственных препаратов может быть снижена

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

Лактация

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.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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.

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 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 2.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с гриппозной инфекцией (данные анализа в совокупности популяции, объединенной для оценки безопасности), представлены в таблице 2. Оценка частоты возникновения нежелательных реакций основывается на классификации ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).

Таблица 2. Нежелательные реакции по частоте развития и классу системы органов

<i>Класс систем органов</i>	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения		лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы		сыпь	экзема, зуд
Нарушения метаболизма и питания	гиперурикемия, гипертриглицеридемия	глюкозурия	гипокалиемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			бронхиальная астма, боль в горле, ринит, назофарингит
Желудочно-кишечные нарушения	диарея	тошнота, рвота, боль в животе	дискомфорт в животе, язва двенадцатиперстной кишки, кровянистый стул, гастрит

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности гамма-глутамилтранс-феразы (ГГТ)		повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение концентрации билирубина в крови
Другие			аномальное поведение, повышение активности креатинфосфо-киназы (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 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

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.

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). EC₅₀ 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.

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 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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 E172].

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 во вторичной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 10 или 15 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 7 контурных ячейковых упаковок по 5 таблеток, или 4, 7, 9, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

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

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Адрес электронной почты: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

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

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Адрес электронной почты: reception@promomed.pro

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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