

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРЕПЛИВИР, 400 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

АРЕПЛИВИР, 800 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фавипиравир.

АРЕПЛИВИР, 400 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 400 мг фавипиравира.

АРЕПЛИВИР, 800 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 800 мг фавипиравира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированный порошок с фрагментами пористой массы или пористая масса от желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение лекарственного препарата АРЕПЛИВИР должно осуществляться в условиях стационара.

Применение препарата должно осуществляться сразу после лабораторного подтверждения диагноза и/или при наличии характерной клинической симптоматики.

Режим дозирования

Взрослые

Для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом

SARS-CoV-2, рекомендуется следующий режим дозирования:

- по 1600 мг 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии.

Общая продолжительность курса лечения составляет 10 дней или до подтверждения элиминации вируса (отрицательный результат ПЦР-исследования), если наступит ранее.

Дети

Безопасность и эффективность препарата АРЕПЛИВИР у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Препарата АРЕПЛИВИР противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Введение препарата осуществляется внутривенно капельно в течение 2 ч.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фавипираву или 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

Лечение лекарственным препаратом АРЕПЛИВИР, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий предусмотрено только в условиях стационара под наблюдением врача.

При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору. Поскольку в исследованиях фавипиравира на животных наблюдались смерть эмбрионов и тератогенность, лекарственный препарат АРЕПЛИВИР нельзя назначать беременным и предположительно беременным женщинам.

Женщины, способные к деторождению

При назначении лекарственного 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 лекарственного 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 лекарственного 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 лекарственного 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>
Пиразинамид	Гиперурикемия.	Дополнительно повышается реабсорбция мочевой кислоты в почечных канальцах.
Реваглинид	Может повыситься концентрация реваглинида в крови, возможно развитие нежелательных реакций на реваглинид.	Ингибирование CYP2C8 приводит к повышению концентрации реваглинида в крови.
Теофиллин	Концентрация фавипиравира в крови может повыситься, возможно развитие нежелательных реакций на фавипиравир.	Взаимодействие с ксантинооксидазой 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

Беременность

В доклинических исследованиях фавипиравира в дозировках, схожих с клиническими или меньшими, наблюдались гибель эмбриона на ранней стадии и тератогенность.

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

Лактация

При назначении лекарственного 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 лекарственного 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 лекарственного препарата АРЕПЛИВИР, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, наиболее частыми нежелательными явлениями, возможно или вероятно связанными с применением препарата АРЕПЛИВИР, были: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (15,1 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) (6,6 %), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (3,8 %). Также зарегистрированы единичные случаи диареи и тошноты. Наблюдавшиеся нежелательные явления соответствуют известным нежелательным реакциям фавипиравира, представленным в таблице 2. Зарегистрированные нежелательные явления в группе АРЕПЛИВИР значимо не отличались по типу и частоте от таковых, наблюдавшихся в группе сравнения и, вероятно, были связаны с течением заболевания.

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 побочных 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции по частоте развития и классу систем 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, кровавый стул, гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности ГГТ		повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение концентрации билирубина в крови
Другие			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

**Зарегистрированы единичные случаи в клиническом исследовании препарата АРЕПЛИВИР.*

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
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, 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 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.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме фавипиравир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) – 1,5 ч. При внутривенном введении фавипиравира однократно в диапазоне доз 400–1800 мг время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет от 1,85 до 2,05 ч. При однократном введении зависимость вводимой дозы от максимального значения концентрации фавипиравира в плазме (C_{max}) носит линейный характер в диапазоне доз 400–1600 мг ($r^2=0,98$). Зависимость вводимой дозы от площади под кривой «концентрация-время» с момента введения до последнего определяемого значения концентрации фавипиравира во временной точке (AUC_{0-t}) носит линейный характер на всем изучаемом диапазоне доз (400–1800 мг) ($r^2=0,97$).

В проведенном клиническом исследовании I фазы лекарственного препарата АРЕПЛИВИР, при парентеральном введении лекарственного препарата время достижения максимальной концентрации (C_{max}) составило $52,70 \pm 14,86$ мкг/мл при двукратном введении дозы 1600 мг, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составило 14 часов (через 2 часа

после второго введения). Значения $AUC_{0-\infty}$ и AUC_{0-t} составили $554,63 \pm 319,12$ мкг*ч/мл и $443,82 \pm 200,33$ мкг*ч/мл соответственно.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 54 %.

Биотрансформация

Фавипиравир в основном метаболизируется альдегидоксидазой и частично метаболизируется до гидроксилированной формы ксантиноксидазой. В клетках метаболизируется до 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 неизмененном виде. Период полувыведения фавипиравира после перорального применения ($T_{1/2}$) составляет около 5 ч.

После внутривенного введения однократно $T_{1/2}$ фавипиравира изменяется линейно в диапазоне концентраций 400 мг–1800 мг от 1,62 до 3,37 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 пероральной формы 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

L-лизина моногидрат

Натрия гидроксид

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

2 года.

Восстановленный раствор

Проведенные исследования стабильности восстановленного раствора показали, что приготовленный раствор для инфузий препарата АРЕПЛИВИР может храниться при температуре не выше 25 °С не более 4 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 400 мг, 800 мг.

По 592 мг лиофилизата во флаконы объемом 20 мл или 30 мл бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные бромо-бутиловыми резиновыми пробками и обжатые колпачками комбинированными.

По 1184 мг лиофилизата во флаконы объемом 50 мл или 100 мл бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные бромо-бутиловыми резиновыми пробками и обжатые колпачками комбинированными.

По 1, 5, 6, 10, 12, 15, 20 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 48, 50 флаконов с приложением равного количества инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий

Приготовление концентрата:

В 1 флакон препарата с содержанием фавипиравира 400 мг медленно по внутренней стенке добавляют 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

В 1 флакон препарата с содержанием фавипиравира 800 мг медленно по внутренней стенке добавляют 40 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Флакон энергично встряхивают до полного растворения препарата. Ориентировочное время растворения 30 секунд, но не более 3 мин. Необходимо убедиться в том, что весь препарат полностью растворился. В случае неполного растворения препарата перемешивание повторяют.

Восстановленный раствор

Прозрачный или опалесцирующий желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета раствор.

В таблице 3 представлены необходимое количество флаконов и объем требуемого концентрата на 1 пациента на 1 инфузию в зависимости от дозы.

Таблица 3. Количество лиофилизата и объем требуемого концентрата

Разовая доза, мг	Необходимое количество флаконов препарата на 1 пациента на 1 инфузию	Необходимое количество концентрата на 1 пациента на 1 инфузию
800	2 флакона по 400 мг	40 мл
	1 флакон по 800 мг	
1600	4 флакона по 400 мг	80 мл
	2 флакона по 800 мг	

Приготовление раствора для инфузий:

Из флакона с 200 мл физиологического раствора (0,9 % раствора натрия хлорида) удаляют соответственно по 40 или 80 мл раствора и замещают эти количества требуемым объемом восстановленного концентрата.

Т.е. для каждого введения подготавливается препарат в дозе 800 или 1600 мг в 200 мл физиологического раствора (0,9 % раствора натрия хлорида).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

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

Телефон: +7 (495) 640 25 28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

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 и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>