

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРЕПЛИВИР, 40 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фавипиравир.

Каждый флакон/ампула 10 мл содержит 400 мг фавипиравира.

Каждый флакон/ампула 20 мл содержит 800 мг фавипиравира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный или опалесцирующий от желтого или желтого с зеленоватым оттенком до красно-коричневого цвета раствор. Возможно выпадение единичных кристаллов, при обнаружении которых флакон/ампулу необходимо энергично встряхнуть до полного растворения.

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, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл, должно осуществляться в условиях стационара.

Режим дозирования

Лечение препаратом следует начинать сразу после лабораторного подтверждения диагноза и/или при наличии характерной клинической симптоматики.

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 лекарственного 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

Введение препарата осуществляется внутривенно капельно в течение 2 ч.

Инструкции по разведению 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, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл, 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). Пациентов следует проинструктировать, что при предположении о возможном наступлении беременности необходимо незамедлительно отменить прием лекарственного препарата АРЕПЛИВИР 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 АРЕПЛИВИР пациентам мужчинам необходимо в полной мере объяснить риски и тщательно проинструктировать использовать наиболее эффективные методы контрацепции при сексуальных контактах во время приема лекарственного препарата АРЕПЛИВИР 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 лекарственного препарата АРЕПЛИВИР кормящим женщинам необходимо в полной мере объяснить риски и тщательно проинструктировать прекратить грудное вскармливание на время приема лекарственного препарата АРЕПЛИВИР 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.
Репаглинид	Может повыситься концентрация 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.

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, 400 мг, 800 мг, 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 значительно 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 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 системы органов

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны крови и	нейтропения, лейкопения		лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко
лимфатической системы			
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 лекарственного 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, строение 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, 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 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 фавипиравиму, резистентных штаммов также не наблюдалось. В проведенных клинических исследованиях не обнаружено появление вирусов гриппа, резистентных к фавипиравиму.

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 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» (AUC) 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 клиническом исследовании I фазы лекарственного препарата АРЕПЛИВИР, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 400 мг, 800 мг, при парентеральном введении время достижения C_{max} составило $52,70 \pm 14,86$ мкг/мл при двукратном введении дозы 1600 мг, а 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 неизменном 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 раза, 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 раза и 6,3 раза, соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-лизина моногидрат

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон/ампула

2 года.

Приготовленный раствор

Раствор для инфузий следует готовить непосредственно перед применением. Приготовленный раствор для инфузий может храниться при комнатной температуре не выше 25 °С не более 4 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке). Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл, 20 мл во флаконы бесцветного или темного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 10 мл, 20 мл в ампулы бесцветного или светозащитного стекла.

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).

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

2, 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

9 контурных ячейковых упаковок с приложением инструкций по медицинскому применению в количестве, равном количеству ампул, помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для инфузий

Во флаконе/ампуле возможно выпадение единичных кристаллов, при обнаружении которых флакон/ампулу необходимо энергично встряхнуть до полного растворения. Перед

приготовлением инфузионного раствора необходимо встряхнуть флакон/ампулу с лекарственным препаратом. Затем из флакона с 200 мл физиологического раствора (0,9 % раствора натрия хлорида) удаляют, соответственно, по 40 или 20 мл раствора и замещают эти количества требуемым количеством лекарственного препарата АРЕПЛИВИР, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл. Количество флаконов/ампул препарата и замещаемый объем на инфузию представлены в таблице 3. Для каждого введения подготавливается препарат в дозе 800 или 1600 мг в 200 мл физиологического раствора (0,9 % раствора натрия хлорида).

Таблица 3. Количество лекарственного препарата на 1 инфузию

Разовая доза	Необходимое количество флаконов/ампул препарата АРЕПЛИВИР (40 мг/мл) на 1 пациента на 1 инфузию	Замещаемый объем физиологического раствора
1600 мг	4 флакона/ампулы по 10 мл	40 мл
	2 флакона/ампулы по 20 мл	
800 мг	2 флакона/ампулы по 10 мл	20 мл
	1 флакон/ампула по 20 мл	

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: 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 ПЕРВОЙ 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>.