

МИНЗДРАВ РОССИИ

21 09 22

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: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

на 1 флакон:

Действующее вещество:

Фавипиравир	400 мг	800 мг
-------------	--------	--------

Вспомогательное вещество:

L-лизина моногидрат	192 мг	384 мг
---------------------	--------	--------

Описание

Порошок от желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета.

Восстановленный раствор

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

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 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.

Фармакокинетика

Всасывание

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 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 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 %.

Метаболизм

Фавипиравир в основном метаболизируется альдегидоксидазой и частично метаболизируется до гидроксированной формы ксантинооксидазой. В клетках метаболизируется до 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 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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.

Пациенты с нарушением функции почек

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.

Показания к применению

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к фавипиравиру или любому другому компоненту лекарственного 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, наблюдались гибель эмбриона на ранней стадии и тератогенность.

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

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.

Способ применения и дозы

Применение лекарственного препарата АРЕПЛИВИР[®], порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, должно осуществляться в условиях стационара.

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, соответственно, со 2-го по 10-й день терапии.

Введение препарата осуществляется внутривенно капельно в течение 2 ч.

Применение препарата должно 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 (отрицательный результат ПЦР-исследования), если наступит ранее.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Приготовление концентрата:

В 1 флакон препарата с содержанием фавипиравира 400 мг или 800 мг медленно по внутренней стенке добавляют 20 мл 0,9 % 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. Должен получиться прозрачный или опалесцирующий желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета раствор.

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

Таблица 1. Количество порошка 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	20 мл
1600	4 флакона по 400 мг	80 мл
	2 флакона по 800 мг	40 мл

Приготовление раствора для инфузий:

Из флакона с 200 мл физиологического раствора (0,9 % раствора натрия хлорида) удаляют соответственно по 20, 40 или 80 мл раствора и замещают эти количества требуемым объемом восстановленного концентрата.

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

Побочное действие

Краткое резюме по 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 (15,1 %), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (6,6 %), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (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.

Оценка частоты возникновения нежелательных побочных реакций основывается на классификации ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто

($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (установить частоту по имеющимся данным не представляется возможным).

Таблица 2. Нежелательные реакции

Классификация по системам органов	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>часто</i> : нейтропения, лейкопения <i>редко</i> : лейкоцитоз, моноцитоз, ретикулоцитопения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>часто</i> : гиперурикемия, гипертриглицеридемия <i>нечасто</i> : глюкозурия <i>редко</i> : гипокалиемия
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>нечасто</i> : сыпь <i>редко</i> : экзема, зуд
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>редко</i> : бронхиальная астма, боль в горле, ринит, назофарингит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>часто</i> : диарея* <i>нечасто</i> : тошнота*, рвота, боль в животе <i>редко</i> : дискомфорт в животе, язва двенадцатиперстной кишки, кровянистый стул, гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>часто</i> : повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) <i>редко</i> : повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение концентрации билирубина в крови
Другие	<i>редко</i> : 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®.*

Передозировка

Сообщения о передозировке фавипиравиром отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фавипиравир не метаболизируется цитохромом P450, главным образом, метаболизируется альдегидоксидазой и частично ксантинооксидазой. Фавипиравир ингибирует альдегидоксидазу и цитохром CYP2C8, но не индуцирует цитохром P450.

Таблица 3. Межлекарственные взаимодействия

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Признаки, симптомы и лечение</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.

Особые указания

Лечение лекарственным препаратом АРЕПЛИВИР[®], порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 400 мг, 800 мг, 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.

1) 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 АРЕПЛИВИР[®] и проконсультироваться с врачом.

2) 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.

3) 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

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

По 400 мг или 800 мг действующего вещества во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или 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).

Условия хранения

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

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: biohemic@biohemic.ru,

www.biohimik.ru

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

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

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

Специалист отдела регистрации и
регуляторных отношений
ООО «ПРОМОМЕД РУС»



Н.А. ШТЫНЬ