



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

25.09.2020 № 014-1845/20

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
КОРОНАВИР  
(МНН-фавипиравир)



Субъекты обращения  
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо ООО «Технология лекарств» о новых данных по безопасности лекарственного препарата КОРОНАВИР (фавипиравир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

Приложение: на 6 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова





## Уважаемые специалисты здравоохранения!

ООО «Технология лекарств» свидетельствует Вам свое почтение и просит внимательно ознакомиться с этим документом, а также с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата КОРОНАВИР перед назначением курса терапии. Вы можете задать любые вопросы относительно назначения лекарственного препарата КОРОНАВИР сотруднику медицинского отдела ООО «Технология лекарств» по e-mail: [Safety@drugsformulation.ru](mailto:Safety@drugsformulation.ru).

## Ниже приведена информация о препарате КОРОНАВИР, об особенностях его назначения и о предоставлении пациентам информации о лекарственном препарате КОРОНАВИР

КОРОНАВИР (МНН: фавипиравир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (производства АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой противовирусный препарат широкого спектра действия, блокирующий репликацию РНК вирусов. Действие фавипиравира изучалось в «Многоцентровом открытом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности препарата TL-FVP-t по сравнению со стандартной терапией в параллельных группах у пациентов с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2/COVID-19) легкого и среднетяжелого течения» (номер протокола – TL-FVP-t-01), разрешение Минздрава России №201 от 20.05.2020 г. Также проведены исследования фавипиравира при лечении вирусной инфекции гриппа и вируса Эбола, была показана эффективность применения фавипиравира при данных заболеваниях.

Первый препарат с действующим веществом фавипиравира (Авиган) был разработан японской компанией Toyama Chemical / Fuji Film в 1998 году. Он был зарегистрирован в Японии в 2014 г для применения при гриппе (в случаях неэффективности или недостаточной эффективности других противогриппозных препаратов). Препарат зарегистрирован также в Китае.

Профиль безопасности и эффективности (при гриппе) фавипиравира хорошо изучен. Известно применение фавипиравира в дозах вплоть до 6000 мг в день с отсутствием серьезных дозо-лимитирующих токсических эффектов. Основными нежелательными явлениями являются воздействие на желудочно-кишечный тракт, снижение нейтрофилов в крови, гепатотоксичность (повышение печеночных ферментов), а также повышение уровня мочевой кислоты в крови, которые имеют умеренный характер и не являются причиной к прекращению терапии, либо снижению дозы. В исследованиях фавипиравира на животных наблюдались случаи ранней эмбриональной смерти и тератогенность, в связи с чем лекарственный препарат противопоказан женщинам с установленной или вероятной беременностью и в период грудного вскармливания.

Для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 КОРОНАВИР применяют в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 200 мг, внутрь, за 30 минут до еды:

- пациентам с массой тела <75 кг следует назначать по 1600 мг (8 таблеток) 2





# ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

раза в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии соответственно;

- пациентам с массой тела  $\geq 75$  кг: по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в день в 1-й день терапии, далее по 800 мг (4 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии
- соответственно.

Прием препарата должен осуществляться 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 (2 последовательных отрицательных результата ПЦР-исследования, полученных с интервалом не менее 24 часов).

Ожидается, что профиль безопасности будет соответствовать таковому в клинических исследованиях оригинального препарата фавипиравира.

## Противопоказания к применению

- Повышенная чувствительность к фавипиравиру или к любому компоненту препарата КОРОНАВИР.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по шкале 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.

Риск применения фавипиравира ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании клинических исследований препаратов на основе фавипиравира).

*Инфекции и инвазии:* ринит, назофарингит;

*Лабораторные и инструментальные данные:* снижение числа нейтрофилов, лимфоцитов, повышение числа лимфоцитов, моноцитов, снижение числа ретикулоцитов, повышение уровня мочевой кислоты в крови, повышение уровня триглицеридов (жиров) в крови, наличие глюкозы в моче, снижение уровня калия в крови, повышение концентрации билирубина в крови;

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* сыпь, экзема, зуд;

*Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение;

*Нарушения со стороны органа зрения:* помутнение зрения, боль в глазах;

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* астма, боль в горле,

*Нарушения со стороны сердца:* синусовая брадикардия, синусовая тахикардия,

*Желудочно-кишечные нарушения:* понос, тошнота, рвота, боль в животе, дискомфорт в животе, язва двенадцатиперстной кишки, гематохезия, гастрит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* повышение уровня ферментов печени (АСТ, АЛТ,  $\gamma$ -ГТП, щелочной фосфатазы),

*Прочие:* повышение активности креатинкиназы, наличие крови в моче, пигментация мочи.

В клиническом исследовании препарата КОРОНАВИР нежелательные реакции наблюдались у 70 пациентов из 108 (63,9%), в том числе: гиперурикемия (у 43 пациентов (39,8%)), повышение АЛТ (у 36 пациентов (33,33%)), повышение АСТ (у 24 пациентов





(22,2 %)), диарея (у 16 пациентов (14,8 %)), повышение креатинкиназы (у 15 пациентов (13,9 %)), гипергликемия (у 11 пациентов (10,2 %)), синусовая брадикардия (у 10 пациентов (9,3 %)), тошнота (у 9 пациентов (8,3 %)), боль в животе (у 8 пациентов (7,4 %)), боль в верхних отделах живота (у 7 пациентов (6,5 %)), повышение ЛДГ (у 6 пациентов (5,6 %)), головная боль (у 4 пациентов (3,7 %)), кожная сыпь (у 4 пациентов (3,7 %)), гипербилирубинемия (у 4 пациентов (3,7 %)), синусовая тахикардия (у 3 пациентов (2,8 %)), гематурия (у 2 пациентов (1,9 %)), гипергидроз (у 1 пациента (0,9 %)), зябкость стоп (у 1 пациента (0,9 %)), мышечная слабость (у 1 пациента (0,9 %)), боль в глазу (у 1 пациента (0,9 %)), головокружение (у 1 пациента (0,9 %)), рвота (у 1 пациента (0,9 %)), повышение артериального давления (у 1 пациента (0,9 %)), повышение уровня ферритина (у 1 пациента (0,9 %)), гиперкреатининемия (у 1 пациента (0,9 %)), лейкоцитурия (у 1 пациента (0,9 %)), наличие билирубина в моче (у 1 пациента (0,9 %)), повышение уровня уробилиногена в моче (у 1 пациента (0,9 %)), протеинурия (у 1 пациента (0,9 %)), глюкозурия (у 1 пациента (0,9 %)), тромбоцитоз (у 1 пациента (0,9 %)), цилиндры в моче (у 1 пациента (0,9 %)).

Наиболее частыми побочными эффектами при применении фавипиравира у пациентов в исследованиях являлись диарея, признаки нарушения функции печени, включающие повышение активности печеночных ферментов, снижение нейтрофилов в крови, а также повышение уровня мочевой кислоты в крови. Все нежелательные явления носили умеренный характер и не приводили к преждевременной отмене терапии на фоне приема, а также быстро прекращались после окончания терапии. При применении фавипиравира для лечения коронавирусной инфекции COVID-19 наиболее часто встречающимся побочным эффектом является транзиторное повышение уровня мочевой кислоты в крови.

**Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания (на протяжении периода терапии фавипиравиром и в течение как минимум 7 дней после последнего приема препарата) являются противопоказаниями к применению препарата.**

При назначении фавипиравира женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо получить отрицательный результат теста на беременность перед началом лечения. Необходимо объяснить пациентке риски тератогенности и проинструктировать использовать эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода терапии и в течение не менее 3 месяцев после ее окончания. Если во время терапии фавипиравиром заподозрена беременность, следует незамедлительно прекратить применение препарата и обратиться к врачу.

Фавипиравир проникает в сперму. Пациентам мужского пола при применении препарата КОРОНАВИР необходимо использовать наиболее эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода терапии и в течение не менее 3 месяцев после ее окончания. Использование барьерного метода (презерватива со спермицидом) является обязательным. Необходимо проинструктировать пациента не вступать в половые отношения с беременными и кормящими женщинами, а также воздержаться от орального секса.

Помимо регистрационных исследований у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и с вирусом гриппа, данные о безопасности фавипиравира были получены в исследованиях у пациентов с вирусом Эбола.

В клиническом исследовании эффективности фавипиравира при лечении вирусной инфекции Эбола и была показана эффективность применения фавипиравира на начальном этапе заболевания у пациентов с невысокой вирусной нагрузкой. В этом исследовании фавипиравир применяли в режиме 1-й день прима 6000 мг (3 раза 2400 мг/2400мг/1200 мг), 2-10-й дни - 1200 мг 2 раза в сутки, при этом серьезные, дозозависимые эффекты не





# ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

наблюдались. Таким образом, результаты данного исследования показали, что фавипиравир может применяться в дозах в полтора – два раза превышающих рекомендованные для лечения вирусной инфекции гриппа (Sissoko, 2016).

Предполагается, что при применении препарата КОРОНАВИР для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности оригинального фавипиравира (Авиган), который был разработан японской компанией Toyama Chemical / Fuji Film и зарегистрирован в 2014 г для лечения пациентов с вирусом гриппа.

В связи с приведенными аргументами риск развития серьезных нежелательных явлений для пациентов является минимальным.

При назначении лекарственного препарата КОРОНАВИР, необходимо предоставить пациентам подробную информацию в отношении рисков развития тератогенности и гепатотоксичности, а также подробно собрать информацию о сопутствующей патологии.

***Обращаем Ваше внимание, что назначение препарата женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом возможно только после получения отрицательного результата теста на беременность (рекомендуем использовать качественные ультрачувствительные тесты на беременность (с чувствительностью не ниже 15 мМЕ/мл)).***

***Необходимо разъяснить пациенткам, что:***

1. Применение препарата в период беременности может вызвать гибель эмбриона или тяжелые пороки развития плода.
2. Пациентка не должна принимать препарат КОРОНАВИР, если беременна или является кормящей матерью.
3. Пациентка должна отказаться от кормления грудью на время лечения КОРОНАВИРОм и в течение 7 дней после окончания курса.
4. Пациентка должна использовать, по крайней мере, один, но предпочтительно два разных эффективных метода контрацепции или отказаться от половых отношений на протяжении всего периода терапии и в течение, по крайней мере, 3 месяцев после прекращения терапии.
5. Разъясните пациентке о рисках возможной неудачи контрацепции (нарушение целостности и соскальзывание презерватива, дислокация внутриматочной спирали, неправильное применение противозачаточной диафрагмы или противозачаточного колпачка, потенциального риска неэффективности оральных контрацептивов (включая, но не ограничивая случаев пропуска дозы орального контрацептива, и др.)). Для мониторинга возможной беременности необходимо рекомендовать повторное проведение теста на беременность после окончания курса терапии и необходимости проинформировать Вас и обратиться в женскую консультацию по месту жительства с уточнением о факте прохождения курса лечения лекарственным препаратом КОРОНАВИР.
6. Необходимо расспросить пациентку о лекарственных препаратах или лекарственных травах, которые пациентка принимает или планирует принимать в период терапии препаратом КОРОНАВИР, поскольку методы гормональной контрацепции (например, пероральные контрацептивы) могут не действовать, в случае применения препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты (фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и т.п.) или лекарственные травы, например, зверобой продырявленный).





## ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

7. Разъясните пациентке, что она не должна начинать прием препарата КОРОНАВИР, пока не будет уверена, что не беременна, и что результат теста на беременность у неё отрицательный, если у пациентки существует риск наступления беременности.
8. Разъясните пациентке, что необходимо использовать качественный ультраточувствительный тест для определения беременности (15 мМе/мл).

### *Необходимо разъяснить пациентам мужского пола, что:*

1. Препарат проникает в сперму и может вызвать нежелательные реакции у его партнерши.
2. В случае наступления беременности его сексуальной партнерши может наступить гибель эмбриона или привести к тяжелым порокам развития в связи с потенциальным тератогенным воздействием препарата, в связи с чем требуется использовать барьерный метод контрацепции (презерватив) в период лечения КОРОНАВИРОМ и как минимум в течении 3 месяцев после него.
3. Пациент не должен вступать в половые связи с беременными и кормящими грудью женщинами в период лечения препаратом КОРОНАВИР и в течение не менее 3 месяцев после его окончания в связи с риском реализации тератогенного эффекта лекарственного препарата, а также развития нежелательных реакций у пациентки.
4. Пациент должен воздерживаться от орального сексуального контакта в период лечения препаратом КОРОНАВИР и в течение не менее 3 месяцев после его окончания, в связи с риском развития нежелательных реакций у партнеров пациента.
5. Пациент должен использовать барьерный метод контрацепции (презерватив) в случае сексуальных контактов в период лечения препаратом КОРОНАВИР и в течение не менее 3 месяцев после его окончания.
6. Пациент должен понимать риски возможной неудачи контрацепции (нарушение целостности или соскальзывание презерватива).

### **Рекомендованные активности:**

- После проведенной беседы необходимо предоставить пациентам для изучения, подписания и датирования «ИНФОРМИРОВАННЫЕ СОГЛАСИЯ» в двух экземплярах, один из которых выдается на руки пациенту или его законному представителю, а второй сохраняется в медицинской документации пациента. Если пациент (ка) является недееспособн(ой) (ым), требуется разъяснить особенности применения лекарственного препарата КОРОНАВИР опекуну/законному представителю пациента(ки), предоставить документ для подписания и датирования.
- Пожалуйста, ответьте на вопросы, если они остались у пациента(ки) или его (её) опекуна/законного представителя перед подписанием документа.
- Рекомендуется клеивать информированные согласия пациентов (1 из 2 экземпляров) в историю болезни/ амбулаторную карту пациента.
- С целью минимизации риска развития гепатотоксичности, рекомендуем назначить пациентам биохимический анализ крови во время и после курса лечения для отслеживания показателей функции печени.





# ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

## Резюме

для врача об особенностях назначения и предоставления информации пациентам о лекарственном препарате **КОРОНАВИР (МНН: фавипиравир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (производства АО «Р-Фарм», Россия)**

Перед назначением препарата рекомендуем еще раз изучить утвержденную инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата **КОРОНАВИР (МНН: фавипиравир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.**

Необходимо в полной мере и в доступной форме информировать пациентов о лекарственном средстве, об ожидаемой эффективности предлагаемой терапии, о безопасности лекарственного средства, о необходимости контрацепции, мониторинга биохимических показателей, степени риска, а также о действиях в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного средства на состояние здоровья пациентов.

Если Вам стало известно о развитии нежелательной реакции на препарат **КОРОНАВИР (МНН: фавипиравир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.**, об этом следует сообщать в компанию ООО «Технология лекарств». Пожалуйста, свяжитесь с подразделением фармаконадзора по электронной почте [Safety@drugsformulation.ru](mailto:Safety@drugsformulation.ru) или по телефону: +7 (495) 225-62-00. Также Вы можете сообщить в Федеральную Службу по надзору в сфере здравоохранения: по e-mail: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru) или по адресу: 109074, Россия, Москва, Славянская пл., д.4, стр.1. Это касается любых реакций, даже не перечисленных в инструкции по медицинскому применению, вложенной в упаковку с препаратом. Большое значение имеет предоставление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях после получения регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы и риска для данного лекарственного препарата.

Медицинский директор



**Исполнитель:**

А.В. Бузилова

ООО «Технология лекарств»

Тел. раб.: +7 (495) 225-62-00 (доб. 6212)

[buzilova@drugsformulation.ru](mailto:buzilova@drugsformulation.ru)