

## КОРОНАВИР

**Регистрационный номер:** ЛП-006323

**Торговое наименование:** КОРОНАВИР

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** фавипиравир

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

**Действующее вещество:** фавипиравир – 200,0 мг.

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая 101, кремния диоксид коллоидный, повидон-К25, кросповидон, натрия стеарилфумарат.

**Пленочная оболочка:** Опардай II 85F220031 желтый [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 4000, тальк, краситель железа оксид желтый].

### Описание

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до светло-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство

**Код АТХ:** J05AX27

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

*Противирусная 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 вируса гриппа А и В, резистентных к адамантану (амантадину и 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 составляет 61,88 нмоль, 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 нмоль/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 нмоль/л.

#### Резистентность

После 30 пересевов в присутствии фавипиравира не наблюдалось изменений в восприимчивости вирусов гриппа типа А к фавипиравису, резистентных штаммов также не наблюдалось. В проведенных клинических исследованиях не обнаружено появление вирусов гриппа, резистентных к фавипиравису.

#### Фармакокинетика

##### Всасывание

Фавипиравир легко всасывается в желудочно-кишечном тракте. Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) – 1,5 ч.

##### Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 54 %.

##### Метаболизм

Фавипиравир в основном метаболизируется альдегидоксидазой и частично метаболизируется до гидроксированной формы ксантинооксидазой. В клетках метаболизируется 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 неизменном виде. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – около 5 ч.

##### Пациенты с нарушением функции печени

При приеме фавипиравира пациентами с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд–Пью) увеличение  $C_{max}$  и АUC составило 1,5 и 1,8 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные увеличения  $C_{max}$  и АUC для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд–Пью) составляли 2,1 и 6,3 раза соответственно.

##### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести ( $СКФ < 60$  мл/мин и  $\geq 30$  мл/мин) остаточная концентрация фавипиравира ( $C_{trough}$ ) 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 фавипиравису 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.

### 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 (классы А и В по классификации Чайлд–Пью), у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести ( $СКФ < 60$  мл/мин и  $\geq 30$  мл/мин).

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Препарат КОРОНАВИР противопоказан беременным, а также мужчинам и женщинам во время планирования беременности. При назначении препарата КОРОНАВИР женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2 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 препарата КОРОНАВИР 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

Внутрь, за 30 минут до еды.

Для лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), рекомендуется следующий режим дозирования:

- для пациентов с массой тела  $< 75$  кг: по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в день в 1-й день терапии, далее по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день со 2-го по 10-й день терапии соответственно;
- для пациентов 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.

Применение препарата должно 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).

### Побочное действие

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 креатининазы (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 %)).

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

Таблица 1. 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> гипокалиемиа
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, кровавый стул, гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Часто:</i> повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности глутамилтрансферазы (ГТТ) <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

**Передозировка**

Сообщения о передозировке фавипиравиром отсутствуют.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

Таблица 2. Межлекарственные взаимодействия

Препарат	Признаки, симптомы и лечение	Механизм и факторы риска
Пипразинамид	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**

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

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

- 1) При назначении фавипиравира женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2 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 немедленно отменить прием препарата и проконсультироваться с врачом.
- 2) При распределении в организме человека препарат КОРОНАВИР 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.
- 3) При распределении в организме человека препарат КОРОНАВИР 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.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена) для лекарственных средств, укуренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии от потребителей**

**ООО «Технология лекарств», Российская Федерация**

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

**Производитель**

**АО «Р-Фарм», Российская Федерация**

Российская Федерация, Ярославская обл., г.о.г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

**Фасовщик (первичная упаковка) / упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) / выпускающий контроль качества**

**АО «Р-Фарм», Российская Федерация**

Российская Федерация, Ярославская обл., г.о.г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

**АО «ОРТАТ», Российская Федерация**

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Телефон/факс: +7 (4942) 65-08-06

E-mail: pharm@ortat.ru

Руководитель отдела регистрации

ООО «Технология лекарств»

Е.К. Кулаева