

Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике

Киселёв Ю. Ю.¹, Матвеев А. В.², Мирзаев К. Б.², Сычёв Д. А.²

¹ — Университет Осло Метрополитен, Осло, Норвегия

² — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Россия, Москва

Аннотация. Мировой опыт клинического применения фавипиравира весьма ограничен. Его безопасность требует дальнейшего изучения. Принципиально значимо предупреждение тератогенных эффектов (обязательное проведение теста на беременность до начала терапии, соблюдение эффективной контрацепции и женщинами, и мужчинами), контроль уровня мочевой кислоты, трансаминаз и ЭКГ. Необходима настороженность в отношении новых, недостаточно документированных или ранее не зарегистрированных нежелательных эффектов, например, моторных нарушений и падений. Пациенты должны быть в полной мере проинформированы о всех рисках терапии до её начала. Особого внимания требует своевременное заполнение утверждённых форм извещений о развитии НР и репортирование в сроки, согласно Приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

Ключевые слова: коронавирус; фавипиравир; нежелательные реакции; риск менеджмент; фармаконадзор; COVID-19

Для цитирования:

Киселёв Ю.Ю., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками развития нежелательных лекарственных реакций в клинической практике // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №S4. — С.115-119. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119

Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice

Kiselev YuYu¹, Matveev AV², Mirzaev KB², Sychev DA²

¹ — Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

² — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Abstract. Global experience with the clinical use of favipiravir is very limited. Its safety is for further study. Prevention of teratogenic effects (mandatory pregnancy test before starting therapy, compliance with effective contraception by both women and men), control of the level of uric acid, transaminases and ECG are of fundamental importance. Alertness is needed for new, insufficiently documented or previously unreported adverse events such as motor disturbances and falls. Patients should be fully informed about all the risks of therapy before starting it. Special attention is required to timely fill out the approved forms of notifications on the development of AE and report them in time according to the Order of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of February 15, 2017 No. 1071 «On approval of the Procedure for the implementation of pharmacovigilance.»

Keywords: coronavirus; favipiravir; adverse drug reactions; risk management; pharmacovigilance; COVID-19

For citations:

Kiselev YuYu, Matveev AV, Mirzaev KB, Sychev DA. Monitoring of safety using favipiravir: risk management of adverse drug reactions in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;S4:115-119. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-115-119

Введение

Фавипиравир (код АТХ: J05AX27) зарегистрирован в Российской Федерации 29 мая 2020 года по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях чрезвычайных ситуаций, а с 17 сентября использование препаратов фавипиравира разрешено в амбулаторной практике [1]. 3 июня 2020 года фавипиравир включён во Временные рекомендации Минздрава РФ по диагностике, профилактике и терапии коронавирусной инфекции

(COVID-19) в качестве средства этиотропной терапии [2]. В стране-разработчике (Япония) фавипиравир на момент подготовки ответа не имеет разрешения к применению у пациентов с COVID-19.

Безопасность фавипиравира

Тератогенное и эмбриотоксическое действие. В доклинических исследованиях было показано, что фавипиравир способен оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие, вследствие чего его

использование противопоказано у беременных женщин [3]. У женщин фертильного возраста необходимо обязательное проведение теста на беременность перед назначением фавипиравира и соблюдение эффективной контрацепции.

Частота НПР не известна.

Группы высокого риска развития НПР: женщины фертильного возраста и беременные.

Мероприятия по профилактике развития НПР:

- женщины фертильного возраста — проведение теста на беременность перед назначением фавипиравира и соблюдение эффективной контрацепции во время приёма препарата и в течение 1 месяца после окончания, повторный тест на беременность после окончания приёма;
- беременные — препарат противопоказан.

Негативное влияние на морфогенез сперматозоидов. Фавипиравир влияет на морфогенез сперматозоидов в экспериментальных исследованиях. Японское агентство по лекарственным средствам включило в последний пересмотр (2019 г.) инструкции к фавипиравире предупреждение о необходимости обязательного применения барьерной контрацепции во время терапии и в течении как минимум 7 дней после её окончания мужчинами, получающими препарат [4].

Частота НПР не известна.

Группы высокого риска развития НПР: мужчины.

Мероприятия по профилактике развития НПР: применение барьерной контрацепции во время терапии и в течении 1 месяца после её окончания.

Метаболические нарушения: гиперурикемия.

По имеющимся данным, наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19 является увеличение концентрации мочевой кислоты (вплоть до 84 %) [5, 6]. Гиперурикемия развивалась более чем у половины пациентов, получавших фавипиравир в российском исследовании TL-FVP-t-01 [7]. Данный побочный эффект, наряду с гиперчувствительностью, диареей, нейтропенией и гипертрансаминаземией, отражён и в одобренной в странах регистрации инструкции по медицинскому использованию препарата [1, 8].

Частота НПР: категория «часто» согласно инструкции (<1/10, 1/100). По данным КИ: до 84 %.

Группы высокого риска развития НПР: пациенты с гиперурикемией, подагрой, приём пиразинамида.

Мероприятия по профилактике развития НПР: контроль уровня мочевой кислоты у групп риска, повторная оценка соотношения пользы и риска в случае выраженной гиперурикемии и обострении подагры у пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19.

Гепатотоксичность: повышение уровня АСТ, АЛТ. Изменения биохимических показателей функции печени (15,52 %) являлись вторым по частоте

побочным эффектом использования фавипиравира, по данным японского наблюдательного исследования, проведённого с участием 2158 пациентов с COVID-19 [9]. Гипертрансаминаземия была наиболее частым осложнением терапии фавипиравиром в российском исследовании №FAV052020 [10].

Частота НПР: категория «часто» согласно инструкции (<1/10, 1/100). По данным КИ: до 17,3 %.

Группы высокого риска развития НПР:

- острые и хронические заболевания печени, печёночная недостаточность лёгкой и средней степени (класс А, В по Чайлд-Пью);
- печёночная недостаточность тяжёлой степени (класс С по Чайлд-Пью).

Мероприятия по профилактике развития НПР:

- острые и хронические заболевания печени, печёночная недостаточность лёгкой и средней степени (класс А, В по Чайлд-Пью) — контроль показателей биохимического анализа крови, повторная оценка соотношения пользы и риска в случае повышения АСТ, АЛТ более 3 норм у пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19;
- печёночная недостаточность тяжёлой степени (класс С по Чайлд-Пью) — препарат противопоказан.

Иммуносупрессивное действие: нейтропения.

По опубликованным данным [11], применение фавипиравира у пациентов с COVID-19 не приводило к изменениям в динамике показаний МНО, АЧТВ, протромбинового времени, абсолютном количестве лейкоцитов, однако наблюдалось умеренное снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина, а также умеренное повышение числа тромбоцитов. В лейкоцитарной формуле было отмечено уменьшение количества нейтрофилов с $4,57 \times 10^9/\text{л}$ до $3,85 \times 10^9/\text{л}$ при одновременном увеличении количества лимфоцитов с $(1,22 \pm 0,53) \times 10^9/\text{л}$ до $(1,84 \pm 1,19) \times 10^9/\text{л}$.

Частота НПР: категория «часто» согласно инструкции (<1/10, 1/100).

Группы высокого риска развития НПР: приём лекарственных препаратов с иммуносупрессивным действием, пациенты с иммунодефицитом различного генеза.

Мероприятия по профилактике развития НПР: контроль показателей клинического анализа крови, повторная оценка соотношения пользы и риска в случае выраженной нейтропении у пациентов с лёгкой и среднетяжёлой формами COVID-19.

Кардиотоксичность: удлинение QT. По данным исследований здоровых добровольцев [12] и пациентов с COVID-19 (КИ №FAV052020), фавипиравир не влиял на продолжительность интервала QT, в то время как у пациентов с лихорадкой Эбола отмече-

но удлинение QT [13]. Существуют также расчётные данные о возможном негативном влиянии на интервал QT [14].

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР: пациенты с факторами риска лекарственно-индуцированного удлинения QT.

Мероприятия по профилактике развития НПР: тщательный сбор анамнеза, отмена лекарственных препаратов, удлиняющих QT, назначенных не по жизненным показаниям, ЭКГ-контроль у групп риска удлинения QT.

Неспецифические моторные нарушения, падения. На основе заключения Японского агентства по лекарственным средствам, в последний пересмотр инструкции к оригинальному препарату (Авиган, Япония) включено важное предупреждение о возможности нежелательных эффектов в виде неспецифических моторных нарушений, способных привести к падениям [15]. В инструкции обращается внимание на необходимость соответствующего наблюдения за амбулаторными пациентами, в особенности если они проживают одни.

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР: пожилые пациенты, пациенты с нарушениями вестибулярного аппарата, пациенты, управляющие транспортными средствами и работающие с механизмами.

Мероприятия по профилактике развития НПР: оценка дополнительных факторов риска падений до начала терапии (шкала Морзе и др.), в том числе сопутствующей фармакотерапии, наблюдение за амбулаторными пациентами, в особенности если они проживают одни, наблюдение за пожилыми пациентами.

Негативное влияние на жизнь и здоровье детей до 18 лет. Фавипиравир обнаруживается в грудном молоке [16], при использовании препарата грудное вскармливание должно быть приостановлено [4]. У пациентов до 18 лет фавипиравир не изучен в клинических исследованиях.

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР: период грудного вскармливания, дети до 18 лет.

Мероприятия по профилактике развития НПР: препарат противопоказан.

Риск токсичности в связи с повышением плазменной концентрации фавипиравира: межлекарственные взаимодействия, нарушение функции почек. Особенности метаболизма фавипиравира требуют осторожности при одновременном использовании с тамоксифеном, ралоксифеном, эстрадиолом, циметидином, фелодипином, верапамилом, пропafenоном, амитриптилином, циталопрамом, сулиндаком, фамцикловиrom. Было показано, что

при одновременном назначении с парацетамолом, вследствие угнетения последним сульфат-трансфераз, показатель AUC фавипиравира увеличивается, однако клиническое значение этого увеличения не ясно [17]. Пиразинамид увеличивает риск гиперурикемии, теофиллин увеличивает концентрацию фавипиравира, в отличие от ацикловира, который уменьшает его эффективность. Активный метаболит фавипиравира выводится в основном почками [18]. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин) остаточная концентрация фавипиравира (Strough) увеличивается в 1,5 раза по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [1]. У пациентов с почечной недостаточностью тяжёлой и терминальной степени тяжести (СКФ < 30 мл/мин) фавипиравир не изучен в клинических исследованиях. Использование фавипиравира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, ограничивается в настоящий момент единичным сообщением об эффективном двухнедельном применении препарата у пациентки с тяжёлой пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [19].

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР:

- одновременный приём с теофиллином, парацетамолом, ингибиторами альдегидоксидазы, ингибиторами ксантиноксидазы (аллопуринол), почечная средней степени (СКФ менее 60, но 30 мл/мин);
- почечная недостаточность тяжёлой и терминальной степени (СКФ менее 30 мл/мин).

Мероприятия по профилактике развития НПР:

- одновременный приём с теофиллином, парацетамолом, ингибиторами альдегидоксидазы, ингибиторами ксантиноксидазы (аллопуринол), почечная средней степени (СКФ менее 60, но 30 мл/мин) — тщательный сбор лекарственного анамнеза, отмена лекарственных препаратов из списка, назначенных не по жизненным показаниям, обязательная оценка СКФ.
- почечная недостаточность тяжёлой и терминальной степени (СКФ менее 30 мл/мин) — препарат противопоказан.

Другие неблагоприятные побочные эффекты. Среди других НР фавипиравира, отмечаемых в КИ: тошнота, рвота, сыпь, боль в груди, единичные клинические случаи развития злокачественного нейролептического синдрома при назначении фавипиравира пациентам с ОРДС, обусловленным COVID-19 (один пациент одновременно получал фентанил, пропofол, рокуроний и мидазолам; второй — респиридон — механизм лекарственного взаимодействия фавипиравира и нейролептиков требует тщательного изучения [20]).

Фармакокинетика препарата нелинейна, дозо- и времязависима, в значительной степени зависит от массы тела пациента. При этом биодоступность препарата может в значительной степени варьировать, а этнические особенности кинетики требуют более тщательного изучения [21]. Необходимо отметить, что виды и количества вспомогательных компонентов в зарегистрированных в РФ препаратах фавипиравира могут отличаться от оригинального препарата (Авиган), в связи с этим данные о фармакокинетике и безопасности применения Авигана нельзя по умолчанию переносить на препараты производства РФ.

Частота НПР: не известна.

Группы высокого риска развития НПР: не определены.

Мероприятия по профилактике развития НПР: тщательный мониторинг безопасности применения и настороженность в отношении указанных НПР.

Заключение

1. Мировой опыт клинического применения фавипиравира весьма ограничен. Его безопасность, в том числе у пациентов с COVID-19, требует дальнейшего изучения. У пациенток фертильного возраста необходимо проведение теста на беременность до/после курса терапии и строгое соблюдение эффективной контрацепции на протяжении 1 месяца после завершения лечения. Для мужчин обязательна барьерная контрацепция в течение того же срока. Использование фавипиравира требует контроля уровня мочевой кислоты

(особенно у пациентов с подагрой), активности трансаминаз, ЭКГ. Важно помнить о возможности выявления новых, в том числе серьёзных, нежелательных эффектов — например, моторные нарушения и падения.

2. Применение препарата в настоящее время может быть рассмотрено у пациентов с лёгкой и средне-тяжёлой формами COVID-19 только после оценки соотношения пользы и риска и преобладании пользы над рисками применения, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и временными методическими рекомендациями Минздрава России и при особом внимании к мониторингу безопасности со стороны лечащих врачей (заполнение утверждённых форм извещений о развитии НР и репортирование в сроки, согласно Приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»). Инструкции зарегистрированных в РФ препаратов фавипиравира должны дополняться по мере поступления новых данных.
3. Пациенты должны быть в полной мере проинформированы о всех рисках терапии до её начала.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Киселёв Ю.Ю. — написание текста; Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселёв Юрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, доцент факультета наук о здоровье OsloMet — Oslo Metropolitan University (Норвегия)

Матвеев Александр Витальевич

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN-код: 8518-1320

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Мирзаев Карин Бадавиевич

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN-код: 8308-7599

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Kiselev Yuri Yu.

ORCID ID: 0000-0002-6753-8572

PhD, Associate Professor at the Faculty of Health Sciences OsloMet — Oslo Metropolitan University (Norway)

Matveev Alexander V.

ORCID ID: 0000-0002-6636-3950

SPIN code: 8518-1320

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Mirzaev Karin B.

ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

SPIN code: 8308-7599

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
 SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, Москва

Sychev Dmitry A.
Corresponding author
 e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
 SPIN code: 4525-7556

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

Литература / References

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. [State register of drugs. (In Russ.)]. Доступно по: <https://clck.ru/RDVZf> Ссылка активна на 24.09.2020
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 7-е изд., Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 166 с. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 7th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2020. 166 p. (In Russ.)].
3. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 May;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
4. Апиган錠 200mg [Internet]. [cited 2020 September 27]; Available from: <https://clck.ru/RDVbo>
5. Doi Y et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Sep 21;AAC.01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20
6. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir — a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020 Apr 30;6(2):45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
7. Руженцова Т.А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов // *Медицинский оппонент.* 2020;1(9):48-58. [Ruzhentsova TA et al. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Medical Opponent = Meditsinskii Opponent.* 2020;1(9):48-58. (In Russ.)].
8. Avigan 英文仿單 [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv
9. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan [Internet]. [cited 2020 September 24]; Available from: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
10. Персональная коммуникация
11. Yaylaci S et al. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Sep 21;66Suppl 2(Suppl 2):65-70. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S2.65
12. Kumagai Y et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015 Oct;53(10):866-74. Doi: 10.5414/CP202388
13. Chinello P et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebola virus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Dec 28;11(12):e0006034. doi: 10.1371/journal.pntd.0006034.
14. Michaud V et al. Risk assessment of drug-induced Long QT Syndrome for some COVID-19 repurposed drugs. *Clin Transl Sci.* 2020 Sep 5. DOI: 10.1111/cts.12882
15. (No Title) [Internet]. [cited 2020 September 27]; Available from: <https://www.info.pmda.go.jp/kaiteip/20180821A001/05.pdf>
16. PMDA — Report on the Deliberation Results [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
17. Du Y-X, Chen X-P. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):242-247. DOI: 10.1002/cpt.1844
18. Singh TU et al. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2020 Sep 5;1-30. DOI: 10.1007/s43440-020-00155-6
19. Koshi E et al. Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. *CEN Case Rep.* 2020 Sep 17;1-6. DOI: 10.1007/s13730-020-00534-1
20. Soh M et al. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 May 22;S0735-6757(20)30384-3. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.042
21. WHO R&D Blueprint COVID-19: Informal consultation on the potential inclusion of Favipiravir in a clinical trial [Internet]. [cited 2020 June 04]; Available from: <https://clck.ru/RDJmr>

Материал подготовлен: 27.09.2020 г.