

Viên nén Favipiravir 200 mg

FAVICOVID® 200

QUY TRÌNH PHÊ DUYỆT CẤP TỐC

Tổ chức Kiểm soát Tiêu chuẩn Thuốc Trung ương (CDSCO) ở Ấn Độ đã ban hành phê duyệt cấp tốc để sản xuất và buôn bán Favipiravir trong điều trị bệnh COVID-19 dạng nhẹ đến trung bình trong trường hợp sử dụng khẩn cấp có kiểm soát.

CẢNH BÁO

Các nghiên cứu trên động vật của Favipiravir quan sát thấy các trường hợp chết phôi sớm và quái thai, do đó không dùng thuốc cho phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai.

Cần xác nhận kết quả thử thai âm tính trước khi bắt đầu điều trị bằng Favipiravir ở những bệnh nhân nữ có khả năng mang thai. Phải giải thích đầy đủ các nguy cơ và hướng dẫn các biện pháp tránh thai hiệu quả cho bệnh nhân trong quá trình điều trị và 7 ngày sau khi kết thúc đợt điều trị. Trong quá trình điều trị nếu nghi ngờ có thai, ngừng thuốc ngay lập tức và tham khảo ý kiến bác sĩ.

Favipiravir phân bố trong tinh trùng. Khi dùng thuốc ở bệnh nhân nam, phải giải thích đầy đủ các nguy cơ và hướng dẫn các biện pháp tránh thai hiệu quả khi quan hệ tình dục trong quá trình điều trị và 7 ngày sau khi kết thúc đợt điều trị (nam giới phải sử dụng bao cao su). Ngoài ra, hướng dẫn không quan hệ tình dục với phụ nữ có thai.

Trước khi điều trị, giải thích rõ hiệu quả và nguy cơ (kể cả nguy cơ đối với thai nhi) bằng văn bản cho bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân và người kê đơn phải nhận được sự đồng ý bằng văn bản từ bệnh nhân hoặc người đại diện của bệnh nhân trước khi dùng thuốc.

Cần nhắc sự cần thiết của việc điều trị bằng Favipiravir trước khi dùng thuốc.

1. TÊN THUỐC

Viên nén Favipiravir 200 mg.

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim chứa

Favipiravir 200 mg

Tá dược vừa đủ

Màu: Yellow ferric oxide, titanium dioxide (tiêu chuẩn Dược điển Ấn Độ).

Danh mục đầy đủ các tá dược xem ở Phần 6.1.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

4. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Dùng trong điều trị bệnh nhân mắc COVID-19 từ nhẹ đến trung bình.

4.2. Liều dùng và cách dùng

Liều Favipiravir khuyến cáo cho người trưởng thành là 1600 mg đường uống \times 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, sau đó uống 600 mg \times 2 lần/ngày trong tối đa 5 ngày.

Ghi chú: Chỉ được dùng dưới sự hướng dẫn của thầy thuốc.

Sử dụng ở người cao tuổi:

Người cao tuổi thường bị suy giảm chức năng sinh lý, Favipiravir nên được sử dụng thận trọng và theo dõi các tình trạng toàn thân ở nhóm đối tượng này.

Sử dụng ở trẻ em:

Favipiravir không dùng cho trẻ em.

4.3. Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai (các nghiên cứu trên động vật quan sát thấy các trường hợp chết phôi sớm và quái thai).
- Quá mẫn với Favipiravir hoặc với bất kì thành phần tá dược nào được liệt kê trong Phần 6.1.
- Phụ nữ cho con bú.
- Người suy gan nặng.
- Người suy thận nặng.

4.4. Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Cảnh báo

Các nghiên cứu trên động vật của Favipiravir quan sát thấy các trường hợp chết phôi sớm và quái thai, do đó không dùng thuốc cho phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai.

Cần xác nhận kết quả thử thai âm tính trước khi bắt đầu điều trị bằng Favipiravir ở những bệnh nhân nữ có khả năng mang thai. Phải giải thích đầy đủ các nguy cơ và hướng dẫn các biện pháp tránh thai hiệu quả cho bệnh nhân trong quá trình điều trị và 7 ngày sau khi kết thúc đợt điều trị. Trong quá trình điều trị nếu nghi ngờ có thai, ngừng thuốc ngay lập tức và tham khảo ý kiến bác sĩ.

Favipiravir phân bố trong tinh trùng. Khi dùng thuốc ở bệnh nhân nam, phải giải thích đầy đủ các nguy cơ và hướng dẫn các biện pháp tránh thai hiệu quả khi quan hệ tình dục trong quá trình điều trị và 7 ngày sau khi kết thúc đợt điều trị (nam giới phải sử dụng bao cao su). Ngoài ra, hướng dẫn không quan hệ tình dục với phụ nữ có thai.

Trước khi điều trị, giải thích rõ hiệu quả và nguy cơ (kể cả nguy cơ đối với bào thai) cho bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân.

Cần nhắc kỹ lưỡng về sự cần thiết của Favipiravir trước khi điều trị.

Thận trọng khi dùng

Đối với các bệnh nhân sau, cần thận trọng khi dùng:

Bệnh nhân có tiền sử rối loạn chuyển hóa acid uric hoặc bệnh gout (có thể tăng nồng độ acid uric huyết và làm các triệu chứng nghiêm trọng hơn).

Các thận trọng đặc biệt:

Mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa rõ, nhưng đã có các báo cáo về triệu chứng loạn thần như hành vi bất thường sau khi dùng các thuốc kháng virus cúm bao gồm cả Favipiravir. Trong trường hợp điều trị ở trẻ em và trẻ vị thành niên, để phòng ngừa các trường hợp tai nạn xảy ra do các hành vi bất thường như ngã thì bệnh nhân/gia đình bệnh nhân phải được hướng dẫn rằng, sau khi bắt đầu điều trị với tác nhân kháng virus cúm, (i) hành vi bất thường có thể gia tăng, (ii) người giám hộ và những người khác nên sắp xếp để trẻ em/trẻ vị thành niên không ở một mình trong ít nhất 2 ngày khi điều trị tại nhà. Do các triệu chứng tương tự liên quan đến bệnh não do cúm đã được báo cáo, cần đưa ra các hướng dẫn tương tự như trên.

Nhiễm virus có thể có các triệu chứng phức tạp hoặc có thể bị nhầm lẫn với nhiễm khuẩn. Trong trường hợp bệnh do vi khuẩn hoặc nghi ngờ do vi khuẩn, các biện pháp thích hợp cần được thực hiện, như dùng các thuốc kháng sinh.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác

Favipiravir không chuyển hóa bởi cytochrome P-450 (CYP), chủ yếu được chuyển hóa bởi aldehyde oxidase (AO), và chuyển hóa một phần bởi xanthine oxidase (XO). Favipiravir ức chế AO và CYP2C8, nhưng không cảm ứng CYP. Sử dụng Favipiravir thận trọng khi phối hợp với các loại thuốc sau đây.

Bảng 1. Cần sử dụng Favipiravir thận trọng khi dùng chung với các thuốc sau đây

Thuốc	Dấu hiệu, triệu chứng và điều trị	Cơ chế và các yếu tố nguy cơ
Pyrazinamide	Tăng nồng độ acid uric huyết. Khi dùng Pyrazinamide 1,5 g × 1 lần/ngày và Favipiravir 1200 mg/400 mg × 2 lần/ngày, nồng độ acid uric huyết khi dùng Pyrazinamide đơn trị là 11,6 mg/dL và khi phối hợp với Favipiravir là 13,9 mg/dL.	Tăng tái hấp thu uric acid ở ống thận.
Repaglinide	Có thể làm tăng nồng độ Repaglinide huyết và có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn của Repaglinide.	Ức chế CYP2C8 làm tăng nồng độ Repaglinide trong máu.
Theophylline	Có thể làm tăng nồng độ Favipiravir huyết và có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn của Favipiravir.	Tương tác với XO có thể làm tăng nồng độ Favipiravir trong máu.
Famciclovir sundilac	Có thể làm giảm hiệu quả của những loại thuốc này.	Favipiravir gây ức chế AO có thể làm giảm nồng độ chất có hoạt tính của các thuốc này trong máu.

4.6. Khả năng sinh sản, thời kì mang thai và cho con bú

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu về độc tính trên động vật, những thay đổi mô bệnh học ở tinh hoàn của chuột cống (12 tuần tuổi) và chó con (7- 8 tháng tuổi), cùng những phát hiện bất thường ở tinh trùng của chuột nhắt (11 tuần tuổi) đã được báo cáo. Trong những nghiên cứu đó quan sát thấy sự phục hồi hoặc khuynh hướng phục hồi sau khi ngừng thuốc. Trong nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột cống, đã quan sát thấy những ảnh hưởng lên tinh hoàn và tinh trùng cùng việc giảm khả năng sinh sản ở con đực và mất động dục ở con cái khi dùng liều cao.

Thời kì có thai

Không dùng Favipiravir cho phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai (chết phôi sớm (chuột cống) và quái thai (khí, chuột nhắt, chuột cống và thỏ) đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng trên động vật với mức phơi nhiễm tương tự hoặc thấp hơn).

Thời kì cho con bú

Không dùng Favipiravir ở phụ nữ đang cho con bú (chất chuyển hóa chính của Favipiravir là một dạng hydroxyl hóa, được nhận thấy có phân bố trong sữa mẹ).

4.7. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có dữ liệu.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn đã được quan sát thấy trên nghiên cứu lâm sàng với Favipiravir khi sử dụng ở các liều khác nhau, bao gồm:

- Tăng acid uric máu (4,79%).
- Tiêu chảy (4,79%).
- Giảm bạch cầu trung tính (1,80%).
- Tăng AST (SGOT) (1,80%).
- Tăng ALT (SGPT) (1,60%).

A. Phản ứng có hại (ADR)*

Nếu các tác dụng không mong muốn sau đây xảy ra, tùy theo từng triệu chứng cần thực hiện các biện pháp thích hợp.

	ADR ≥ 1%	0,5% ≤ ADR < 1%	ADR < 0,5%
Quá mẫn		Phát ban	Chàm, ngứa
Gan	Tăng AST (GOT) Tăng ALT (GPT) Tăng γ-GTP		Tăng ALP máu, tăng bilirubin máu
Tiêu hóa	Tiêu chảy (4,79%)	Buồn nôn, nôn, đau bụng	Khó chịu vùng bụng, loét tá tràng, phân lẫn máu, viêm dạ dày
Máu	Giảm bạch cầu trung tính, giảm số lượng bạch cầu		Tăng bạch cầu, giảm hồng cầu lưới, tăng bạch cầu đơn nhân
Chuyển hóa	Tăng acid uric máu (4,79%), tăng triglycerid máu	Xuất hiện glucose trong nước tiểu	Giảm kali máu
Hô hấp			Hen suyễn, đau hầu họng, viêm mũi, viêm mũi họng
Khác			Tăng CK (CPK) máu, có máu trong nước tiểu, polyp amidan, tăng sắc tố da, rối loạn tiêu hóa, bầm tím, nhìn mờ, đau mắt, chóng mặt, ngoại tâm thu trên thất
*Các phản ứng có hại được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng ở Nhật Bản và các nghiên cứu toàn cầu giai đoạn III (các nghiên cứu được thực hiện với mức liều thấp hơn liều lượng được phê duyệt).			

B. Các phản ứng có hại có ý nghĩa về mặt lâm sàng (các thuốc tương tự)

Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng sau đây đã được báo cáo với các loại thuốc kháng virus cúm khác. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận, và nếu thấy có bất kỳ dấu hiệu bất thường, nên ngừng điều trị và thực hiện các biện pháp thích hợp.

1. Sốc, sốc phản vệ.
2. Viêm phổi.
3. Viêm gan thể tối cấp, rối loạn chức năng gan, vàng da.
4. Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), hội chứng mất-da-niêm mạc (hội chứng Stevens-Johnson).
5. Suy thận cấp tính.
6. Giảm số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu.
7. Các hội chứng thần kinh và tâm thần (rối loạn ý thức, hành vi bất thường, mê sảng, ảo giác, ảo tưởng, co giật, ...).

Hành vi bất thường:

Hành vi bất thường (chẳng hạn như di chuyển đột ngột hoặc đi lang thang) có thể dẫn đến té ngã... có khả năng xảy ra ở những bệnh nhân bị nhiễm cúm, mặc dù hiện chưa rõ liệu có mối quan hệ nhân quả giữa các triệu chứng này và thuốc.

8. Viêm đại tràng xuất huyết.

Trong một thử nghiệm so sánh, tiền cứu, đa trung tâm trên 240 đối tượng, 37 trường hợp xảy ra tác dụng bất lợi (AE) liên quan đến thuốc kháng virus được phát hiện trong nhóm Favipiravir (liều đã sử dụng: 1600 mg × 2 lần/ngày vào ngày đầu tiên; 600 mg × 2 lần/ngày từ ngày 2 đến tối đa 10 ngày) và 28 trường hợp ở nhóm chứng. Tất cả AE quan sát được ở mức độ nhẹ. Tăng acid uric huyết thanh (3 trường hợp (2,50%)) so với 16 trường hợp (13,79%), $P = 0,0014$ thường gặp hơn ở bệnh nhân nhóm Favipiravir. Không quan sát thấy có sự khác biệt thống kê về tần suất của các xét nghiệm chức năng gan (LFT) bất thường, phản ứng triệu chứng tâm thần và phản ứng đường tiêu hóa (buồn nôn, trào ngược acid, đầy hơi). Hầu hết các phản ứng bất lợi này biến mất vào thời điểm bệnh nhân được xuất viện. Các tác dụng phụ liên quan của Favipiravir là nhẹ và có thể kiểm soát được. *Chang C và cộng sự (2020)*.

So sánh các tác dụng phụ liên quan đến thuốc kháng virus

Tác dụng phụ	Nhóm Favipiravir		Nhóm đối chứng		P value
	Tần suất	Số trường hợp, n (%)	Tần suất	Số trường hợp, n (%)	
Tổng	43	37 (31,90)	33	28 (23,33)	0,1410
Xét nghiệm chức năng gan bất thường	10	10 (8,62)	12	12 (10,00)	0,7156
Tăng acid uric máu	16	16 (13,79)	3	3 (2,50)	0,0014
Phản ứng triệu chứng tâm thần	5	5 (4,31)	1	1 (0,83)	0,1149*
Triệu chứng đường tiêu hóa	16	16 (13,79)	17	14 (11,67)	0,6239

*Sử dụng kiểm định Fisher exact để so sánh giữa các nhóm.

Trong một nghiên cứu so sánh giữa Favipiravir với Lopinavir/Ritonavir để điều trị COVID-19, tổng số phản ứng có hại ở nhánh Favipiravir (liều sử dụng: 1600 mg × 2 lần/ngày vào ngày đầu tiên; 600 mg × 2 lần/ngày từ ngày 2 đến tối đa 14 ngày) là 4 phản ứng có hại (11,43%), ít hơn đáng kể so với 25 phản ứng bất lợi (55,56%) ở nhánh đối chứng ($P < 0,001$). Có 2 bệnh nhân bị tiêu chảy, 1 người bị tổn thương gan, và 1 người có chế độ ăn uống thiếu chất dinh dưỡng trong nhóm Favipiravir. Trong khi đó ở nhánh đối chứng, có 5 bệnh nhân bị tiêu chảy, 5 người bị nôn mửa, 6 người bị buồn nôn, 4 người bị phát ban, 3 người bị tổn thương gan, và 2 người bị tức ngực và đánh trống ngực. *Cai Q và cộng sự (2020)*.

Thống kê phản ứng bất lợi sau khi dùng thuốc [Favipiravir so với lopinavir/ritonavir]

Đặc tính	Điều trị		
	Favipiravir (N = 35)	Lopinavir/ritonavir (N = 45)	P value
Tổng số phản ứng bất lợi	4 (11,43%)	25 (55,56%)	< 0,001
Tiêu chảy	2 (5,71%)	5 (11,11%)	0,46
Nôn	0 (0%)	5 (11,11%)	0,06
Buồn nôn	0 (0%)	6 (13,33%)	0,03
Phát ban	0 (0%)	4 (8,89%)	0,13
Tổn thương gan và thận	1 (2,86%)	3 (6,67%)	0,63

Khác	1 (2,86%)	2 (4,44%)	1,00
------	-----------	-----------	------

Báo cáo trường hợp nghi ngờ phản ứng bất lợi

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Việc này giúp tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc.

4.9. Quá liều

Chưa có dữ liệu.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1. Đặc điểm dược lực

Cơ chế tác dụng:

Favipiravir là một tiền dược, được chuyển hóa trong tế bào thành dạng ribosyl triphosphate (Favipiravir RTP) có tác dụng ức chế chọn lọc RNA polymerase liên quan đến sự nhân lên của virus. Nồng độ ức chế (IC_{50}) của Favipiravir RTP trên RNA polymerase II ở người là 905 $\mu\text{mol/L}$.

Tác dụng dược lực:

Tác động in vitro

Ức chế hiệu quả SARS-CoV-2 trên tế bào Vero E6 (nồng độ 50% tác dụng tối đa $EC_{50} = 61,88 \mu\text{mol/L}$, nồng độ gây chết 50% tế bào $CC_{50} \geq 400 \mu\text{mol/L}$, hệ số chọn lọc $SI > 6,46$).

Hiệu quả điều trị trên động vật

Trong các mô hình chuột lây nhiễm EBOV, thiếu thụ thể IFN-alpha/beta type I (IFNAR^{-/-}), khởi đầu điều trị với Favipiravir 300 mg/kg/ngày trong 6 ngày sau nhiễm làm giảm virus nhanh chóng, giảm các chỉ số sinh hóa biểu hiện bệnh nặng, ngăn ngừa tử vong ở 100% động vật.

Đề kháng của virus: Không có thông tin về sự đề kháng của virus với Favipiravir.

Nghiên cứu lâm sàng:

Trong thử nghiệm có đối chứng, đa trung tâm, tiến cứu với bệnh nhân nhiễm COVID-19 được chẩn đoán bằng xét nghiệm và CT lồng ngực, từ 18 tuổi trở lên, được phân chia ngẫu nhiên vào nhóm điều trị thông thường kết hợp với Favipiravir hoặc thuốc chứng. Mục tiêu chính được đánh giá bằng tỉ lệ phục hồi trên lâm sàng vào ngày 7. Thời gian sốt, giảm ho, và tỉ lệ dùng liệu pháp oxy hỗ trợ hoặc thở máy không xâm lấn được dùng làm mục tiêu phụ. 120 bệnh nhân được phân vào nhóm Favipiravir (116 bệnh nhân được đánh giá), 120 bệnh nhân vào nhóm chứng (120 bệnh nhân được đánh giá). Ở những bệnh nhân mắc COVID-19 thông thường: tỉ lệ phục hồi sau 7 ngày là 55,86% ở nhóm chứng và 71,43% ở nhóm dùng Favipiravir ($P = 0,0199$). Thời gian giảm sốt và giảm ho ở nhóm dùng Favipiravir ngắn hơn đáng kể so với nhóm chứng (cả hai đều có $P < 0,0001$). Không có khác biệt thống kê giữa tỉ lệ dùng liệu pháp oxy hỗ trợ hoặc thở máy không xâm lấn (cả hai đều có $P > 0,05$). Favipiravir cải thiện đáng kể thời gian giảm ho và sốt. *Chang C và cộng sự (2020)*.



Bảng 2. So sánh thời gian giảm sốt, ho và các kết quả phụ

Biến số	Thời gian giảm sốt		Thời gian giảm ho	
	Nhóm dùng Favipiravir	Nhóm chứng	Nhóm dùng Favipiravir	Nhóm chứng
Tổng số bệnh nhân	N = 71	N = 74	N = 78	N = 73
Ngày 1	15 (21,13)	2 (2,70)	1 (1,28)	3 (4,11)
Ngày 2	23 (32,39)	8 (10,81)	2 (2,56)	1 (1,37)
Ngày 3	19 (26,76)	18 (24,32)	23 (29,49)	7 (9,59)
Ngày 4	10 (14,08)	15 (20,27)	20 (25,64)	11 (15,07)
Ngày 5	1 (1,41)	16 (21,62)	10 (12,82)	12 (19,44)
Ngày 6	-	5 (6,76)	10 (12,82)	10 (13,70)

Ngày 7	-	3 (4,05)	3 (3,85)	3 (4,11)
Ngày 8	-	-	7 (8,97)	6 (8,22)
Ngày 9	-	-	1 (1,28)	3 (4,11)
Mất theo dõi	-	-	1 (1,28)	17 (23,39)
Log-rank P-value	< 0,0001		< 0,0001	
Các mục tiêu phụ				
AOT hoặc NMV*	Nhóm dùng Favipiravir	Nhóm chứng	Tỉ số tỉ lệ (95% CI)	P value
Tổng số bệnh nhân	N = 116	N = 120		
Có sử dụng hỗ trợ, n (%)	21 (18,10)	27 (22, 50)	-0,0440 (-0,1564; -0, 0585)	0,4015
Bệnh nhân có tăng huyết áp và/hoặc đái tháo đường	N = 42	N = 35		
Có sử dụng hỗ trợ, n (%)	9 (21,43)	10 (28,57)	-0,0714 (-0,2658; 0,1230)	0,4691
Tử vong do tất cả nguyên nhân	0 (0,00)	0 (0,00)	/	/
Khó thở sau khi uống thuốc, n (%)	4 (3,45)	14 (11,67)	/	0,0174
Suy hô hấp, n (%)	1 (0,86)	4 (3,33)	/	0,3700*

*Sử dụng phép kiểm Fisher exact để so sánh 2 nhóm.

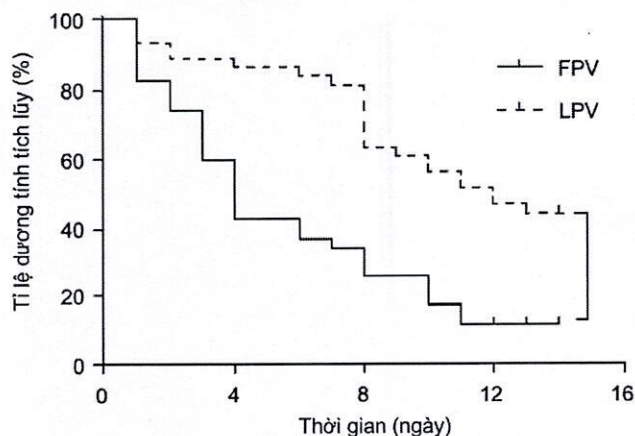
AOT = Liệu pháp hỗ trợ oxy.

NMV = Thở máy không xâm lấn.

Trong 1 nghiên cứu ngẫu nhiên mở khác, Favipiravir được chứng minh ưu việt hơn Lopinavir/Ritonavir trong điều trị bệnh nhân dương tính COVID-19. Kết quả từ 80 bệnh nhân cho thấy Favipiravir có tác động kháng virus mạnh hơn Lopinavir (LPV)/Ritonavir. Thời gian loại bỏ virus ngắn hơn đã được ghi nhận ở nhánh điều trị bằng Favipiravir so với nhánh đối chứng (độ trải giữa (IQR), trung vị 4 (2,5 – 9) ngày so với 11 (8 – 13) ngày, $p < 0,01$). Nhánh Favipiravir cũng cho thấy cải thiện đáng kể ở hình chụp lồng ngực đạt 91,43% so với nhánh đối chứng đạt 62,22% ($p = 0,004$). Hồi quy đa biến cox cho thấy Favipiravir có liên quan độc lập với khả năng loại bỏ virus nhanh hơn. *Cai Q và cộng sự (2020)*.

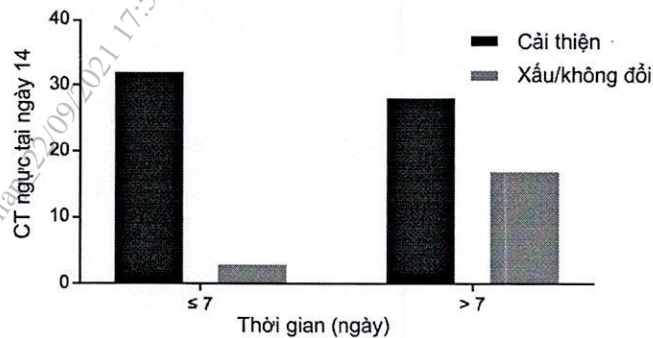
Đáp ứng với liệu pháp kháng virus

Đường cong sống sót Kaplan Meier đối với khoảng thời gian cho đến khi loại bỏ virus ở cả 2 loại thuốc được trình bày trong hình dưới đây. Thời gian trung vị cho bệnh nhân dùng Favipiravir (FPV) – nhóm A – được ước tính là 4 ngày (IQR: 2,5 – 9), ngắn hơn đáng kể so với thời gian ở nhóm chứng – nhóm B – là 11 ngày (IQR: 8 – 13 ngày) ($P < 0,001$). *Cai Q và cộng sự (2020)*.



Hình 1. Đường cong sống sót Kaplan-Meier đối với độ dài thời gian cho đến khi loại bỏ virus đối với cả hai liệu pháp điều trị ($P < 0,01$)

Vào ngày 14 sau điều trị, tỉ lệ cải thiện trên thay đổi chụp CT ở nhóm đã loại bỏ virus trong vòng 7 ngày cao hơn đáng kể so với bệnh nhân loại được virus sau ngày 7.



Hình 2. Thời gian phát tán virus và cải thiện CT lồng ngực vào ngày 14 sau điều trị

Hai nghiên cứu pha III so sánh với giả dược trên bệnh nhân cúm typ A hoặc typ B (uống liều Favipiravir 1800 mg × 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, sau đó 800 mg × 2 lần/ngày trong 4 ngày [1800 mg/800 mg × 2 lần/ngày]), chỉ tiêu đánh giá chính: thời gian cần thiết để giảm triệu chứng cúm chính^{^^} (nghiên cứu 1 và 2). Kết quả như sau:

Bảng 3. Kết quả phân tích chính (nhóm dân số ITT)

	Nghiên cứu 1		Nghiên cứu 2	
	Favipiravir (N = 301)	Giả dược (N = 322)	Favipiravir (N = 526)	Giả dược (N = 169)
Số biến cố	288	306	505	163
Trung vị [95% CI] (giờ)	84,2 [77,1; 95,7]	98,6 [94,6; 107,1]	77,8 [72,3; 82,5]	83,9 [76,0; 95,5]
p-value ^a	0,004		0,303	

^aPhép kiểm Peto-Peto-Prentice.

5.2. Đặc điểm dược động học

Hấp thu

Nồng độ trong máu

Bảng sau cho thấy các thông số dược động học của Favipiravir sau khi uống ở 8 người trưởng thành khỏe mạnh với liều 1600 mg × 1 lần/ngày trong 1 ngày, sau đó 600 mg × 2 lần/ngày trong 4 ngày và 600 mg × 1 lần/ngày trong 1 ngày (1600 mg/600 mg × 2 lần/ngày).

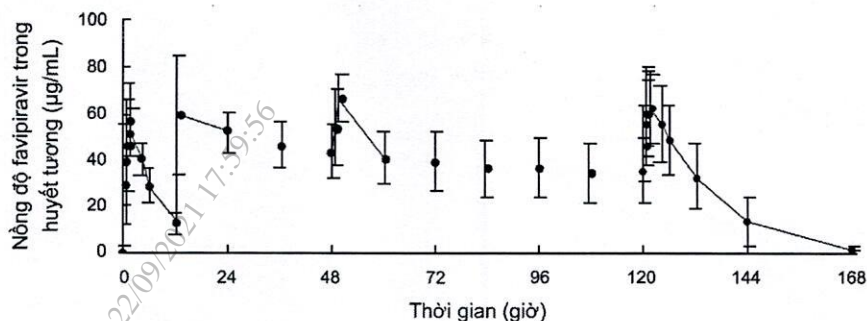
Bảng 4. Thông số dược động học của Favipiravir

Liều dùng		C_{max} (μg/mL)*	AUC (μg.giờ/mL) ^{#^}	T_{max} (giờ)*	$T_{1/2}$ (giờ) ⁺
1600 mg/600 mg BID	Ngày 1	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75; 4)	4,8 ± 1,1
	Ngày 6	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75; 2)	5,6 ± 2,3

[#] Trung bình nhân (CV%).
[^] Ngày 1: $AUC_{0-\infty}$, Ngày 6: AUC_T .
^{*} Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)
⁺ Trung bình ± SD

1600 mg/600 mg × 2 lần/ngày

Hình 3. Đồ thị biểu diễn nồng độ Favipiravir theo thời gian (trung bình ± SD)



Sau khi uống Favipiravir trong 7 ngày^e ở một người lớn khỏe mạnh có hoạt tính AO thấp, AUC ước tính của thuốc không chuyển hóa là 1452,73 µg.giờ/mL vào ngày thứ 1 và 1324,09 µg.giờ/mL vào ngày 7.

^e1200 mg + 400 mg vào ngày thứ 1, sau đó là 400 mg × 2 lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 6, tiếp theo là 400 mg × 1 lần/ngày vào ngày thứ 7. Liều dùng được phê duyệt của Favipiravir là “1600 mg × 2 lần/ngày trong 1 ngày, sau đó là 600 mg × 2 lần/ngày trong 4 ngày”.

Phân bố

Tỉ lệ liên kết protein huyết tương là 54% ở người. Phần trăm gắn kết của Favipiravir với albumin và α1-acid glycoprotein huyết tương người lần lượt là 65,0% và 6,5%. Thể tích phân bố biểu kiến của Favipiravir nằm trong khoảng từ 15 đến 20 L và có thể bị giới hạn đối với dịch bên trong và bên ngoài mạch máu.

Chuyển hóa

Favipiravir chủ yếu được chuyển hóa bởi aldehyde oxidase (AO), và một phần được chuyển hóa thành dạng hydroxyl hóa bởi xanthine oxidase (XO). Trong các nghiên cứu sử dụng microsome gan người, sự hình thành hydroxylate nằm trong khoảng từ 3,98 đến 47,6 pmol/mg protein/phút, với sự thay đổi giữa các cá thể của hoạt tính AO tối đa là 12 lần. Quan sát thấy một chất liên hợp glucuronate trong huyết tương và nước tiểu ở người dưới dạng một chất chuyển hóa khác với dạng hydroxyl hóa.

Thải trừ

Favipiravir được thải trừ chủ yếu dưới dạng hydroxyl hóa qua nước tiểu, và một lượng nhỏ thuốc dưới dạng không đổi. Trong một nghiên cứu uống đa liều trong 7 ngày ở 6 người trưởng thành khỏe mạnh, tỉ số thải trừ qua nước tiểu tích lũy của thuốc ở dạng không chuyển hóa và dạng hydroxyl hóa tương ứng là 0,8% và 53,1% trong 48 giờ sau lần dùng thuốc cuối cùng.

Nhóm dân số đặc biệt

Người suy giảm chức năng gan

Đã có báo cáo về tăng nồng độ Favipiravir ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan trong một nghiên cứu lâm sàng về an toàn và được động học được tiến hành bên ngoài Nhật Bản.

Dùng Favipiravir đường uống ở nhóm người bị suy giảm chức năng gan nhẹ và trung bình (phân loại Child-Pugh A và B, mỗi nhóm 6 đối tượng) ở liều 1200 mg × 2 lần/ngày trong 1 ngày, sau đó là 800 mg × 2 lần/ngày trong 4 ngày (1200 mg/800 mg × 2 lần/ngày), so sánh với nhóm người lớn khỏe mạnh, C_{max} và AUC ở ngày thứ 5 lần lượt gấp khoảng 1,6 lần và 1,7 lần ở nhóm người suy giảm chức năng gan nhẹ, và lần lượt gấp khoảng 1,4 lần và 1,8 lần ở nhóm người bị suy giảm chức năng gan trung bình.

Dùng Favipiravir đường uống ở nhóm người bị suy giảm chức năng gan nặng (phân loại Child-Pugh C, nhóm 4 người) ở liều 800 mg × 2 lần/ngày trong 1 ngày tiếp theo 400 mg × 2 lần/ngày trong 2 ngày (800 mg/400 mg × 2 lần/ngày), so sánh với nhóm người lớn khỏe mạnh, C_{max} và AUC ở ngày thứ 3 lần lượt gấp khoảng 2,1 lần và 6,3 lần.

Người suy giảm chức năng thận

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận ($GFR < 60$ mL/phút và ≥ 30 mL/phút), nồng độ đáy của Favipiravir (C_{trough}) tăng gấp 1,5 lần so với ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Việc sử dụng thuốc chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy thận nặng hoặc suy thận giai đoạn cuối ($GFR < 30$ mL/phút).

Nghiên cứu tương tác thuốc

In vitro: Favipiravir ức chế AO không thuận nghịch phụ thuộc vào thời gian và liều, và ức chế CYP2C8 phụ thuộc liều. Không ức chế hoạt tính của XO và ức chế yếu hoạt tính CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4. Chất chuyển hóa dạng hydroxyl hóa có hoạt tính ức chế yếu CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4. Không quan sát thấy tác dụng cảm ứng của Favipiravir trên CYP.

Các nghiên cứu lâm sàng về tương tác thuốc-thuốc:

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên dược động học của Favipiravir:

Thuốc dùng chung và liều dùng	Liều Favipiravir	n	Thời gian dùng thuốc	Tỉ số thông số dược động đối với Favipiravir (90% CI) (Dùng chung/dùng riêng)	
				C _{max}	AUC
Theophylline 200 mg × 2 lần/ngày từ ngày 1 đến 9, 200 mg × 1 lần/ngày vào ngày 10	600 mg × 2 lần/ngày vào ngày 6, 600 mg × 1 lần/ngày từ ngày 7 đến 10	10	Ngày 6	1,33 (1,19; 1,48)	1,27 (1,15; 1,40)
			Ngày 7	1,03 (0,92; 1,15)	1,17 (1,04; 1,31)
Oseltamivir 75 mg × 2 lần/ngày từ ngày 1 đến 5, 75 mg × 1 lần/ngày vào ngày 6	600 mg × 2 lần/ngày vào ngày 5, 600 mg × 1 lần/ngày vào ngày 6	10	Ngày 6	0,98 (0,87; 1,10)	1,01 (0,91; 1,11)
Raloxifene 60 mg × 1 lần/ngày từ ngày 1 đến 3 ^Δ	1200 mg × 2 lần/ngày vào ngày 1, 800 mg × 2 lần/ngày vào ngày 2, 800 mg × 1 lần/ngày vào ngày 3	17	Ngày 1	1,00 (0,90; 1,10)	1,03 (0,95; 1,12)
			Ngày 3	0,90 (0,81; 0,99)	0,85 (0,79; 0,93)
Hydralazine 5 mg × 1 lần/ngày vào ngày 1 đến 5	1200 mg/400 mg vào ngày 1, 400 mg × 2 lần/ngày từ ngày 2 đến 4, 400 mg × 1 lần/ngày vào ngày 5	14	Ngày 1	0,99 (0,92; 1,06)	0,99 (0,92; 1,07)
			Ngày 5	0,96 (0,89; 1,04)	1,04 (0,96; 1,12)

^Δ Kết quả ở những người không phải người Nhật.

Ảnh hưởng của Favipiravir lên dược động học của các thuốc dùng đồng thời:

Thuốc dùng chung và liều dùng	Liều Favipiravir	n	Thời gian dùng thuốc	Tỉ số dược động đối với Favipiravir (90% CI) (Dùng chung/dùng riêng)	
				C _{max}	AUC
Theophylline 200 mg × 2 lần/ngày từ ngày 1 đến 9, 200 mg × 1 lần/ngày vào ngày 10	600 mg × 2 lần/ngày vào ngày 6, 600 mg × 1 lần/ngày từ ngày 7 đến 10	10	Ngày 7	0,93 (0,85; 1,01)	0,92 (0,87; 0,97)
			Ngày 10	0,99 (0,94; 1,04)	0,97 (0,91; 1,03)
Oseltamivir 75 mg × 2 lần/ngày từ ngày 1 đến 5, 75 mg × 1 lần/ngày vào ngày 6	600 mg × 2 lần/ngày vào ngày 5, 600 mg × 1 lần/ngày vào ngày 6	10	Ngày 6	1,10 (1,06; 1,15)	1,14 (1,10; 1,18)
Acetaminophen 650 mg × 1 lần/ngày vào ngày 1 và ngày 5 [*]	1200 mg × 2 lần/ngày vào ngày 1, 800 mg × 2 lần/ngày từ ngày 2 đến 4, 800 mg × 1 lần/ngày vào ngày 5	28	Ngày 1	1,03 (0,93; 1,14)	1,16 (1,08; 1,25)
			Ngày 5	1,08 (0,96; 1,22)	1,14 (1,04; 1,26)
Phối hợp Norethindrone/Ethinylestradiol 1 mg/0,035 mg × 1 lần/ngày từ ngày 1 đến ngày 5 [*]	1200 mg × 2 lần/ngày vào ngày 1, 800 mg × 2 lần/ngày từ ngày 2 đến 4, 800 mg × 1 lần/ngày vào ngày 5	25	Ngày 12 ^Σ	1,23 (1,16; 1,30)	1,47 (1,42; 1,52)
			Ngày 12 ^{**}	1,48 (1,42; 1,54)	1,43 (1,39; 1,47)
Repaglinide 0,5 mg × 1 lần/ngày vào ngày 13 [*]	1200 mg × 2 lần/ngày vào ngày 1, 800 mg × 2 lần/ngày từ ngày 2 đến	17	Ngày 13	1,28 (1,16; 1,41)	1,52 (1,37; 1,68)

	4, 800 mg × 1 lần/ngày vào ngày 5				
Hydralazine 5 mg × 1 lần/ngày vào ngày 1 và ngày 5	1200 mg × 2 lần/ngày vào ngày 1, 400 mg × 2 lần/ngày từ ngày 2 đến 4, 400 mg × 1 lần/ngày vào ngày 5	14	Ngày 1	0,73 (0,67; 0,81)	0,87 (0,78; 0,97)
			Ngày 5	0,79 (0,71; 0,88)	0,91 (0,82; 1,01)
* Kết quả ở những người không phải người Nhật. ΣNorethindrone **Ethinylestradiol					

5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong nghiên cứu dược động học, khi uống một liều duy nhất ¹⁴C-Favipiravir ở khỉ, thuốc được phân bố rộng rãi trong các mô. Nồng độ chất phóng xạ trong mỗi mô đạt cực đại trong 0,5 giờ sau khi uống và thay đổi song song với nồng độ chất phóng xạ trong huyết tương. Tỷ lệ nồng độ chất phóng xạ trong mô phổi so với huyết tương là 0,51 trong 0,5 giờ sau khi uống, và thuốc được phân bố nhanh đến các mô hô hấp được coi là vị trí nhiễm trùng. Nồng độ chất phóng xạ trong thận cao hơn trong huyết tương, với tỷ lệ 2,66. Nồng độ chất phóng xạ trong mỗi mô, trừ xương, giảm xuống còn ≤ 2,8% trong vòng 24 giờ sau khi uống.

Độc tính của Favipiravir được đánh giá trong các nghiên cứu độc tính đường uống liều lặp lại ở chuột và chó trong thời gian 4 tuần và ở khỉ trong thời gian 2 tuần. Tại mức liều NOAEL (mức liều cao nhất không quan sát thấy tác dụng ngoại ý) (chuột 32 mg/kg/ngày; chó 10 mg/kg/ngày; khỉ 100 mg/kg/ngày) trong các nghiên cứu này, AUC ở người xấp xỉ 0,58 đến 0,87 lần ở chuột, xấp xỉ 0,23 đến 0,27 lần ở chó, và xấp xỉ 0,9 đến 1,3 lần ở khỉ và C_{max} ở người gấp khoảng 0,75 đến 0,87 lần ở chuột, gấp khoảng 0,21 đến 0,24 lần ở chó và khoảng 2,1 đến 2,2 lần ở khỉ.

Favipiravir không gây độc gen trong các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* khác nhau. Không có yêu cầu và không có nghiên cứu nào về khả năng gây ung thư đã thực hiện vì Favipiravir được chỉ định cho dùng trong khoảng thời gian ngắn trong bối cảnh lâm sàng nhất định. Trong nghiên cứu khả năng sinh sản ở chuột, tác động lên tinh hoàn và tinh trùng và giảm khả năng sinh sản đã được quan sát thấy ở con đực và mất động dục ở con cái tại mức liều cao. Trong nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai, Favipiravir được phát hiện là có thể gây quái thai ở tất cả các loài động vật (chuột nhắt, chuột cống, thỏ và khỉ) được thử nghiệm tại mức phơi nhiễm toàn thân tương đương với phơi nhiễm toàn thân đạt được ở người theo phác đồ dùng thuốc được đề xuất.

Nghiên cứu động vật chưa trưởng thành

Trong một nghiên cứu kéo dài một tháng với chó chưa trưởng thành [8 tuần tuổi], các trường hợp tử vong đã được báo cáo sau ngày thứ 20 với liều lượng [60 mg/kg/ngày] thấp hơn liều gây chết cho chó con [7 đến 8 tháng tuổi]. Ở động vật chưa trưởng thành [chuột 6 ngày tuổi và chó 8 tuần tuổi], đã có báo cáo về các trường hợp đáng đi bất thường, teo và không có sợi cơ xương, thoái hóa/hoại tử/khoáng hóa cơ nhú.

6. ĐẶC TÍNH BÀO CHẾ

6.1. Danh sách tá dược

Tá dược: L-Hydroxyporpyl cellulose, colloidal silicon dioxid, crospovidon, povidon K 30, nước tinh khiết, natri strearyl fumarat, opadry 03A520066 yellow.

6.2. Tính không tương hợp

Không có báo cáo.

6.3. Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

6.4. Bao bì

PVC/PVdC – Đóng gói vỉ nhôm.

6.5. Lưu ý khi hủy thuốc và xử lý khác

Đề thuốc xa tầm tay trẻ em.

Tiêu hủy và các xử lý khác theo hướng dẫn quy định tại địa phương.

7. ĐÓNG GÓI

PVC/PVdC – Vỉ nhôm × 10 viên nén.

Sản xuất bởi:

Optimus Pharma Private Limited,

Plot No.: 73/B, 73/B/2, Pashamylaram (V), Patancheru (M), Sangareddy District-502307, Telangana State, Ấn Độ.