

FAVIPIRAVIR

Tên chung quốc tế: Favipiravir

Mã ATC: J05AX27

Loại thuốc: Thuốc kháng virus

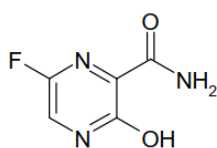
Dạng thuốc và hàm lượng: uống viên nén 200mg

Quy cách đóng gói: vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ/100v

Danh pháp IUPAC: 6-Fluoro-3-HydroxyPyrazine-2-Carboxamide.

Công thức phân tử: $C_5H_4FN_3O_2$

Cấu trúc:



Dược lý và cơ chế tác dụng:

Favipiravir hoạt động như một tiền chất và trải qua quá trình riboxyl hóa và phosphoryl hóa nội bào để trở thành Favipiravir-RTP hoạt động. Favipiravir-RTP liên kết và ức chế RNA polymerase phụ thuộc RNA (RdRp), cuối cùng ngăn cản quá trình phiên mã và sao chép của virus.

Cơ chế tác dụng của Favipiravir rất mới so với các loại thuốc kháng vi-rút cúm hiện có, chủ yếu ngăn chặn sự xâm nhập và thoát ra khỏi tế bào của vi-rút. Hoạt chất Favipiravir-RTP hoạt động ức chế chọn lọc RNA polymerase và ngăn cản sự sao chép của bộ gen virus. Có một số giả thuyết về chất Favipiravir-RTP tương tác với RNA polymerase phụ thuộc RNA (RdRp). Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng khi Favipiravir-RTP được kết hợp vào một sợi RNA sơ khai, nó ngăn cản sự kéo dài sợi RNA và sự sinh sôi của virus. Các nghiên cứu cũng phát hiện ra rằng sự hiện diện của các chất tương tự purine có thể làm giảm hoạt động kháng vi-rút của Favipiravir, cho thấy sự cạnh tranh giữa favipiravir-RTP và nucleoside purine để gắn kết RdRp. Mặc dù Favipiravir ban đầu được phát triển để điều trị bệnh cúm, miền xúc tác RdRp (mục tiêu chính của Favipiravir), được cho là tương tự đối với các virus RNA khác. Miền xúc tác RdRp được bảo tồn này góp phần vào phạm vi bao phủ phổ rộng của Favipiravir.

Dược động học:

Hấp thu:

Sinh khả dụng của Favipiravir hấp thu gần như hoàn toàn 97,6%. Nồng độ thuốc trong máu C_{max} trung bình

với liều khuyến cáo của Favipiravir là 51,5 $\mu\text{g/mL}$. Các nghiên cứu cho thấy khi dùng Favipiravir liều duy nhất 400 mg cùng với thức ăn, thì nồng độ C_{max} giảm. Khi dùng Favipiravir ở liều cao hơn hoặc nhiều liều, sự ức chế không thể đảo ngược của aldehyde oxidase (AO) xảy ra và ảnh hưởng của thực phẩm lên C_{max} bị giảm bớt.

Bảng sau đây cho thấy các thông số dược động học của Favipiravir sau khi uống ở 8 người lớn khỏe mạnh với liều 1600mg x 2 lần/ngày trong 1 ngày, sau đó 600mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày, sau đó 600mg x 1 lần/ngày trong 1 ngày.

Dosage		C_{max} Note 2 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC Note 2,3 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T_{max} Note 4 (hr)	$T_{1/2}$ Note 5 (hr)
1600 mg/ 600 mg BID	Day 1	64.56 (17.2)	446.09 (28.1)	1.5 (0.75, 4)	4.8 \pm 1.1
	Day 6	64.69 (24.1)	553.98 (31.2)	1.5 (0.75, 2)	5.6 \pm 2.3

Phân bố:

Thể tích phân bố của Favipiravir là 15 - 20 L

Chuyển hóa:

Favipiravir không được chuyển hóa bởi cytochrome P-450 (CYP), hầu hết được chuyển hóa bởi aldehyde oxidase (AO), và một phần được chuyển hóa bởi xanthine oxidase (XO) bởi quá trình hydroxyl hóa thành chất chuyển hóa không hoạt động.

Thải trừ:

Favipiravir được bài tiết qua thận chủ yếu dưới dạng hydroxyl hóa, và lượng thuốc không thay đổi được quan sát thấy rất ít. Trong một nghiên cứu 7 ngày uống nhiều liều với 6 người lớn khỏe mạnh, tỷ lệ bài tiết qua nước tiểu của thuốc dạng chưa chuyển hóa và dạng hydroxyl hóa lần lượt là 0,8% và 53,1% trong 48 giờ sau lần cuối cùng uống thuốc.

Thời gian bán thải $T_{1/2}$ của Favipiravir từ 2 đến 5,5 giờ.

Chỉ định:

Favipiravir dùng trong trường hợp nhiễm vi rút cúm mới hoặc nhiễm vi rút cúm tái phát (thuốc sử dụng giới hạn trong các trường hợp các thuốc điều trị chống vi rút cúm khác không hiệu quả hoặc hiệu quả không cao)

Favipiravir có tác dụng kháng vi rút coronavirus mới vì nó được phân loại vi rút RNA sợi đơn cùng loại với vi rút cúm.

Chống chỉ định:

Favipiravir chống chỉ định trong các trường hợp sau:

Phụ nữ có thai hoặc nghi có mang thai.

Người bệnh có tiền sử quá mẫn cảm với bất cứ thành phần của thuốc.

Thận trọng:

Thận trọng ở người bệnh bị bệnh gút hoặc tiền sử bệnh gút và bệnh nhân tăng acid uric máu.

Thận trọng ở người bệnh có suy giảm chức năng gan, ở người có suy giảm chức năng gan làm tăng nồng độ thuốc trong máu.

Thận trọng ở người già, cao tuổi, vì người già, cao tuổi thường có suy giảm chức năng nên cần điều chỉnh phù hợp.

Trong các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại liên quan đến chó, chuột và khỉ, những phát hiện đáng chú ý sau khi dùng Favipiravir đường uống bao gồm: tác dụng phụ trên các mô tạo máu như giảm sản xuất hồng cầu (RBC) và tăng các thông số chức năng gan như aspartate aminotransferase (AST), phosphatase kiềm (ALP), alanin aminotransferase (ALT) và bilirubin toàn phần. Độc tính với tinh hoàn và sự bất thường về tinh trùng cũng được ghi nhận. Favipiravir được biết là có thể gây quái thai; do đó, nên tránh dùng favipiravir ở phụ nữ nếu xác định hoặc nghi ngờ có thai.

Thời kỳ mang thai và trẻ em:

Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ có thai và trẻ em.

Thời kỳ cho con bú:

Thuốc bài tiết ở sữa mẹ, dùng thận trọng với phụ nữ cho con bú, nên ngưng cho con bú nếu có chỉ định dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Favipiravir không được 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 phụ thuộc vào liều. Favipiravir không ức chế XO. Favipiravir và chất chuyển hóa của nó ức chế yếu với CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4. Favipiravir không có tác dụng cảm ứng enzym trên cytochrome P-450.

Favipiravir nên được xem xét cẩn thận khi dùng chung với các loại thuốc sau:

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 1,5g x 1 lần/ngày và Favipiravir 1200mg/400mg x 2 lần/ngày, nồng độ acid uric huyết khi dùng Pyrazinamide đơn trị là 11,6mg/dL và khi phối hợp với Favipiravir là 13,9mg/dL.	Tăng tái hấp thu acid uric 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 của chất có hoạt tính Famciclovir sundilac.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng phụ bao gồm tăng axit uric máu, tiêu chảy, giảm số lượng bạch cầu trung tính, tăng AST (GOT), tăng ALT (GPT).

Bệnh nhân cần theo dõi cẩn thận và nên ngưng điều trị nếu có bất kỳ sự bất thường sau đây:

Sốc, sốc phản vệ.

Viêm phổi.

Viêm gan mạn, rối loạn chức năng gan, vàng da.

Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Tổn thương thận cấp.

Bạch cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu giảm.

Các triệu chứng thần kinh và tâm thần (như rối loạn ý thức, hành vi bất thường, mê sảng, ảo giác, ảo tưởng, co giật, v.v.)

Viêm ruột kết, xuất huyết.

Phản ứng phụ khác: Nếu các phản ứng phụ sau đây xảy ra, các biện pháp thích hợp cần được thực hiện theo triệu chứng:

	≥ 1%	0.5 - < 1%	< 0.5%
Quá mẫn cảm		Phát ban	Eczema và ngứa
Gan	AST (GOT) tăng, ALT (GPT) tăng, γ -GTP tăng		ALP máu tăng, bilirubin máu tăng
Tiêu hóa	Tiêu chảy (4.79)	Buồn nôn, nôn mửa, đau bụng	Khó chịu ở bụng, loét tá tràng, tan máu, viêm dạ dày
Huyết học	Số lượng bạch cầu trung tính giảm, số lượng bạch cầu giảm.		Số lượng bạch cầu tăng, số lượng hồng cầu lưới giảm, bạch cầu đơn nhân tăng.
Rối loạn chuyển hóa	Acid Uric máu tăng (4,79%), triglyceride tăng	Có glucose trong nước tiểu	Kali máu giảm
Hô hấp			Hen suyễn, đau hầu họng, viêm mũi họng.
Khác			CK máu (CPK) tăng, xuất hiện nước tiểu có máu, Polyp amidan, sắc tố da, rối loạn tiêu hóa, vết bầm tím, mờ mắt, đau mắt, chóng mặt, ngoại tâm thu thất.

Liều lượng và cách dùng:

Liều dùng thông thường của Favipiravir cho người lớn là 1600 mg uống hai lần mỗi ngày trong 1 ngày, liều dùng sau đó là 600 mg uống hai lần mỗi ngày trong 4 ngày. Tổng thời gian sử dụng nên 5 ngày.

Độ ổn định và bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (20-25⁰C), đựng trong bao bì kín, tránh ẩm.

Thông tin quy chế:

Thuốc sử dụng theo kê đơn bác sĩ.

Hoạt chất Favipiravir có trong phát đồ điều trị Covid-19 theo quyết định số 4689/QĐ-BYT ngày 06/10/2021 của Bộ Y tế về việc ban hành *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19*.

Tên thương mại: AVIGAN Tablets 200mg

Nhà sản xuất:

Toyama Pharmaceutical Co., Ltd. Tokyo, Japan.

Tài liệu tham khảo:

- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/492405>
- https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstwzvw
- <https://www.fujifilm.com/fftc/en/avigan>
- Beigel J, Bray M: Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Res.* 2008 Apr;78(1):91-102. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.01.003. Epub 2008 Feb 4. [PMID:18328578]
- Hsieh HP, Hsu JT: Strategies of development of antiviral agents directed against influenza virus replication. *Curr Pharm Des.* 2007;13(34):3531-42. [PMID:18220789]
- Furuta Y, Komeno T, Nakamura T: Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449-463. doi: 10.2183/pjab.93.027. [PMID:28769016]
- Gowen BB, Wong MH, Jung KH, Sanders AB, Mendenhall M, Bailey KW, Furuta Y, Sidwell RW: In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep;51(9):3168-76. Epub 2007 Jul 2. [PMID:17606691]
- Nagata T, Lefor AK, Hasegawa M, Ishii M: Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Med Public Health Prep.* 2015 Feb;9(1):79-81. doi: 10.1017/dmp.2014.151. Epub 2014 Dec 29. [PMID:25544306]
- Rosenke K, Feldmann H, Westover JB, Hanley PW, Martellaro C, Feldmann F, Saturday G, Lovaglio J, Scott DP, Furuta Y, Komeno T, Gowen BB, Safronetz D: Use of Favipiravir to Treat Lassa Virus Infection in Macaques. *Emerg Infect Dis.* 2018 Sep;24(9):1696-1699. doi: 10.3201/eid2409.180233. Epub 2018 Sep 17. [PMID:29882740]
- Sidwell RW, Barnard DL, Day CW, Smeets DF, Bailey KW, Wong MH, Morrey JD, Furuta Y: Efficacy of orally administered T-705 on lethal avian influenza A (H5N1) virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Mar;51(3):845-51. Epub 2006 Dec 28. [PMID:17194832]
- Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, Laouenan C, Madelain V, Taburet AM, Baize S, Sissoko D, Pastorino B, Rodallec A, Piorkowski G, Carazo S, Conde MN, Gala JL, Bore JA, Carbonnelle C, Jacquot F, Raoul H, Malvy D, de Lamballerie X, Mentre F: Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Feb 23;11(2):e0005389.