

УВАГА! ЗАСТЕРЕЖЕННЯ! Лікарський засіб виявляє шкідливий вплив при застосуванні під час вагітності та може спричинити смерть ембріона та/або тератогенний вплив на плід. Протипоказаний під час вагітності та годування груддю. Під час застосування та протягом 7 днів після закінчення терапії статевим партнерам слід дотримуватися максимально ефективних методів контрацепції, чоловіки мають використовувати презервативи.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ

(FAVIRAVIR-MICROKHM)

Склад:

діюча речовина: favipiravir;

1 таблетка містить фавіпіравіру 200 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, натрію стеарилфумарат, гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки круглої форми жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні препарати для системного застосування. Противірусні препарати прямої дії. Інші противірусні препарати. Фавіпіравір. Код АТХ J05A X27.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Противірусна активність *in vitro*

Фавіпіравір демонстрував противірусну активність щодо лабораторних штамів вірусу грипу типу А та типу В з напівмаксимальною ефективною концентрацією (EC_{50}) 0,014–0,55 мкг/мл.

EC_{50} проти сезонних вірусів грипу типу А та типу В, включаючи штамми, стійкі до адамантану (амантадину та ремантадину), осельтамівіру або занамівіру, становив 0,03–0,94 та 0,09–0,83 мкг/мл відповідно.

EC_{50} проти вірусів грипу типу А та типу В, стійких до адамантану, осельтамівіру та занамівіру, становив 0,09–0,47 мкг/мл, і перехресної стійкості не спостерігалось.

EC_{50} проти вірусів грипу типу А (включаючи штамми, стійкі до адамантану, осельтамівіру або занамівіру), таких як свинячий тип А та пташиний тип А, включаючи високопатогенні штамми (включаючи H5N1 та H7N9), становив 0,06–3,53 мкг/мл.

Механізм дії

Фавіпіравір метаболізується у клітинах до форми рибозилтрифосфату (РТФ) фавіпіравіру та вибірково пригнічує РНК-полімеразу, що бере участь у реплікації вірусу грипу. РТФ фавіпіравіру (1000 мкмоль/л) не показала інгібуючої дії на α ДНК людини, але показала інгібуючу дію у діапазоні 9,1–13,5 % на β та у діапазоні 11,7–41,2 % на γ ДНК людини. Інгібуюча концентрація (IC_{50}) РТФ фавіпіравіру для полімерази II РНК людини склала 905 мкмоль/л.

Резистентність

Не спостерігалось змін чутливості вірусів грипу типу А до фавіпіравіру та не було виявлено резистентних вірусів. У проведених клінічних дослідженнях, включаючи глобальне дослідження III фази, не спостерігалось появи стійких до фавіпіравіру вірусів грипу.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Концентрація в крові

У наведеній таблиці нижче представлено фармакокінетичні параметри фавіпіравіру, який застосовували перорально 8 здорових дорослих у дозі 1600 мг двічі на добу у перший день, потім по 600 мг двічі на добу протягом 4 днів (1600 мг/600 мг два рази на день) з наступним однократним застосуванням дози 600 мг один раз на добу.

Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру

Дозування	День	$C_{\max}$ (мкг/мл)	AUC (мкг·год/мл)	$T_{\max}$ (год)	$T_{1/2}$ (год)
1600 мг/600 мг 2 рази на добу	Дні 1-5	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75, 4)	$4,8 \pm 1,1$
600 мг 1 раз на добу	день 6	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75, 2)	$5,6 \pm 2,3$

Зміни середньої концентрації фавіпіравіру у плазмі крові (середнє $\pm$ стандартне відхилення)



Після багаторазового перорального прийому здоровим добровольцем фавіпіравіру протягом 7 днів, у якого виявлено незначну активність альдегідоксидази (АО), розрахункове значення AUC незміненого препарату становило 1452,73 мкг·год/мл в 1-й день та 1324,09 мкг·год/мл на 7-й день.

Розподіл

Коли 20 здорових дорослих чоловіків застосовували перорально фавіпіравір у дозах 1200 мг 2 рази на день протягом першого дня, а потім 800 мг 2 рази на день протягом 4 днів, середнє геометричне значення концентрації препарату в спермі становило 18,341 мкг/мл на 3-й день застосування препарату та 0,053 мкг/мл на 2-й день після припинення застосування препарату. Через 7 днів після припинення застосування препарату його рівні у спермі були нижче межі кількісного визначення (0,02 мкг/мл) у всіх учасників дослідження. Середнє співвідношення концентрації препарату у спермі та його концентрації у плазмі крові становило 0,53 на 3-й день застосування препарату та 0,45 на 2-й день після припинення застосування препарату. Коефіцієнт зв'язування з білками в сироватці крові становив 53,4-54,4 % (*in vitro*, центрифужна ультрафільтрація) при концентрації препарату у крові 0,3-30 мкг/мл.

Метаболізм

Фавіпіравір не метаболізується цитохромом P450 (CYP), в основному метаболізується АО і частково метаболізується до гідроксильованої форми ксантиноксидазою (КО). У дослідженнях із використанням мікросом печінки людини утворення гідроксилату знаходилося у діапазоні від 3,98 до 47,6 мкмоль/мг білка/хв з максимальною зміною активності АО у 12 разів. З інших метаболітів, окрім гідроксильованої форми, у плазмі крові і у сечі спостерігався також кон'югат глюкуронату.

Екскреція

Фавіпіравір в основному виводиться нирками у вигляді активного метаболіту – гідроксильованої форми, спостерігається також невелика кількість незміненого препарату. У 7-денному дослідженні при застосуванні декількох оральних доз фавіпіравіру загальний коефіцієнт екскреції незміненого препарату та гідроксильованої форми становив 0,8 % та 53,1 % відповідно протягом 48 годин після останнього застосування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування нових або повторних пандемічних інфекцій, спричинених вірусом грипу, при яких лікування іншими противірусними засобами було неефективним або недостатньо ефективним.

Протипоказання.

- Вагітні або підозра на вагітність (спостерігалася рання ембріональна смерть та тератогенність у дослідженнях на тваринах (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»));
- пацієнти з підвищеною чутливістю до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фавіпіравір не метаболізується цитохромом P450 (CYP). В основному метаболізується АО і частково КО. Препарат пригнічує АО і CYP2C8, але не індукуює CYP (див. розділ «Фармакокінетика»).

Фавіпіравір слід з обережністю застосовувати при одночасному призначенні з наступними лікарськими засобами.

Препарати	Ознаки, симптоми та лікування	Механізм дії та фактори ризику
Піразинамід	Підвищення концентрації сечової кислоти у крові. При призначенні 1,5 г піразинамід у 1 раз на день та 1200 мг/400 мг фавіпіравіру 2 рази на день рівень сечової кислоти у крові становив 11,6 мг/дл у випадку окремого введення піразинамід та 13,9 мг/дл – у комбінації з фавіпіравіром.	Підвищення реабсорбції сечової кислоти у ниркових канальцях внаслідок адитивного ефекту.
Реваглінід	Можливе збільшення рівня реваглініду в крові з розвитком побічних реакцій на цей препарат.	Інгібування CYP2C8 може призвести до підвищення концентрації реваглініду в крові.
Теофілін	Можливе підвищення концентрації фавіпіравіру в крові, можливий розвиток побічних реакцій на фавіпіравір.	Взаємодія з КО може призвести до підвищення концентрації фавіпіравіру в крові.
Фамцикловір, суліндак	Ефективність фамцикловіру та суліндаку може бути знижена.	Інгібування фавіпіравіром АО може призвести до зниження концентрації активних форм даних препаратів у крові.

In vitro. Фавіпіравір необоротно інгібує АО залежно від дози та часу, інгібує CYP2C8 залежно від дози. Не спостерігалася інгібуючої активності щодо КО і слабкої інгібуючої активності щодо CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4. Гідроксильований метаболіт показує слабку інгібуючу активність щодо CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4.

Індуктивна дія фавіпіравіру на CYP не спостерігається.

Клінічні дослідження лікарських взаємодій

Вплив супутніх лікарських засобів на фармакокінетику фавіпіравіру

Супутній лікарський засіб та доза	Дозування фавіпіравіру	n	Час дозування	Співвідношення параметрів для фавіпіравіру (90 % довірчий інтервал (ДІ)) (супутнє/окреме застосування)	
				C _{max}	AUC
Теофілін 200 мг 2 рази на день з 1-го по 9-й день, 200 мг 1 раз на день у 10-й день	600 мг 2 рази на день у 6-й день, 600 мг 1 раз на день зі 7-го по 10-й день	10	6-й день	1,33 [1,19; 1,48]	1,27 [1,15; 1,40]
			7-й день	1,03 [0,92; 1,15]	1,17 [1,04; 1,31]
Осельтамівір 75 мг 2 рази на день з 1-го по 5-й день, 75 мг 1 раз на день у 6-й день	600 мг 2 рази на день у 5-й день, 600 мг 1 раз на день у 6-й день	10	6-й день	0,98 [0,87; 1,10]	1,01 [0,91; 1,11]

Ралоксифен 60 мг 1 раз на день з 1-го по 3-й день	1200 мг 2 рази на день у 1-й день, 800 мг 2 рази на день у 2-й день, 800 мг 1 раз на день у 3-й день	17	1-й день	1,00 [0,90; 1,10]	1,03 [0,95; 1,12]
			3-й день	0,90 [0,81; 0,99]	0,85 [0,79; 0,93]
Гідралазин 5 мг 1 раз на день у 1-й та 5-й день	1200 мг/400 мг у 1-й день, 400 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 400 мг 1 раз на день у 5-й день	14	1-й день	0,99 [0,92; 1,06]	0,99 [0,92; 1,07]
			5-й день	0,96 [0,89; 1,04]	1,04 [0,96; 1,12]

Вплив фавіпіравіру на фармакокінетику супутніх лікарських засобів

Супутній лікарський засіб та доза	Дозування фавіпіравіру	n	Час дозування	Співвідношення параметрів для супутніх лікарських засобів (90 % ДІ) (супутнє/окреме застосування)	
				C _{max}	AUC
Теофілін 200 мг 2 рази на день з 1-го по 9-й день, 200 мг 1 раз на день у 10-й день	600 мг 2 рази на день у 6-й день, 600 мг 1 раз на день зі 7-го по 10-й дні	10	7-й день	0,93 [0,85; 1,01]	0,92 [0,87; 0,97]
			10-й день	0,99 [0,94; 1,04]	0,97 [0,91; 1,03]
Осельтамівір 75 мг 2 рази на день з 1-го по 5-й день, 75 мг 1 раз на день у 6-й день	600 мг 2 рази на день у 5-й день, 600 мг 1 раз на день у 6-й день	10	6-й день	1,10 [1,06; 1,15]	1,14 [1,10; 1,18]

Ацетамінофен 650 мг 1 раз на день у 1-й та 5-й день	1200 мг 2 рази на день у 1 день, 800 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 800 мг 1 раз на день у 5-й день	28	1-й день	1,03 [0,93; 1,14]	1,16 [1,08; 1,25]
			5-й день	1,08 [0,96; 1,22]	1,14 [1,04; 1,26]
Норетиндрон/ етинілестрадіол 1 мг/0,035 мг 1 раз на день з 1-го по 4-й день	1200 мг 2 рази на день у 1-й день, 800 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 800 мг 1 раз на день у 5-й день	25	12-й день	1,23 [1,16; 1,30]	1,47 [1,42; 1,52]
			12-й день	1,48 [1,42; 1,54]	1,43 [1,39; 1,47]
Репаглінід 0,5 мг 1 раз на день у 13-й день	1200 мг 2 рази на день у 1-й день, 800 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 800 мг 1 раз на день у 5-й день	17	13-й день	1,28 [1,16; 1,41]	1,52 [1,37; 1,68]
Гідралазин 5 мг 1 раз на день у 1-й та 5-й день	1200 мг/400 мг у 1-й день, 400 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 400 мг 1 раз на день у 5-й день	14	1-й день	0,73 [0,67; 0,81]	0,87 [0,78; 0,97]
			5-й день	0,79 [0,71; 0,88]	0,91 [0,82; 1,01]

Особливості застосування.

Застосування лікарського засобу ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ для лікування вірусу грипу можливе тільки за відсутності ефекту іншої терапії та коли очікувана користь для пацієнта перевищує ризик.

Застереження

Оскільки в дослідженнях на тваринах спостерігалися випадки смерті ембріона на ранніх термінах розвитку та тератогенні ефекти, не слід застосовувати лікарський засіб жінкам із встановленою або підозрюваною вагітністю (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

При застосуванні лікарського засобу жінкам репродуктивного віку перед початком лікування має бути підтверджений негативний результат тесту на вагітність. Слід детально пояснити жінкам, якими ризиками супроводжується застосування цього препарату, і настійно рекомендувати використовувати найефективніші методи контрацепції жінці та її партнеру під час лікування цим препаратом та протягом 7 днів після закінчення його застосування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Якщо під час лікування виникає підозра на вагітність, жінці слід рекомендувати негайно припинити прийом цього препарату та проконсультуватися з лікарем.

Фавіпіравір проникає у сперму. При застосуванні препарату пацієнтами чоловічої статі слід детально пояснити, якими ризиками супроводжується лікування цим препаратом, та настійно рекомендувати їм використовувати найефективніші методи контрацепції під час статевих актів у період лікування та протягом 7 днів після його закінчення (чоловіки мають використовувати

презервативи). Крім того, пацієнтам чоловічої статі слід повідомити, що вони не повинні вступати в статеві контакти з вагітними жінками (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакокінетика»).

Перед початком лікування слід детально пояснити інформацію про ефективність препарату та ризики (включаючи ризик впливу на плід).

Перед початком лікування препаратом слід ретельно зважити доцільність його застосування.

Запобіжні заходи

ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ – це препарат, застосування якого слід розглядати лише у разі спалаху нових або повторно виниклих інфекцій, спричинених вірусом грипу, при яких інші противірусні лікарські засоби є неефективними або недостатньо ефективними. При проведенні терапії цим препаратом слід ознайомлюватися з найсвіжішою інформацією та призначати препарат лише відповідним пацієнтам.

Фавіпіравір не є ефективним проти бактеріальних інфекцій.

Фавіпіравір не слід застосовувати дітям (див. розділ «Діти»).

Незалежно від способу введення або типу протигрипозних вірусних засобів, у пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусом грипу, були зареєстровані випадки аномальної поведінки (див. розділ «Побічні реакції»). Для уникнення нещасних випадків, таких як падіння через незвичайну поведінку, як превентивний захід пацієнтів або їхніх опікунів потрібно проінструктувати про те, що:

- може бути аномальна поведінка,
- коли пацієнти проходять лікування вдома, опікуни або інші особи повинні вживати превентивних заходів щодо нещасних випадків, таких як падіння, протягом як мінімум 2 днів після початку лихоманки.

Тяжкі форми аномальної поведінки, що призводили до нещасних випадків при падінні, частіше спостерігалися у хлопчиків шкільного віку та неповнолітніх. Відомо, що такі симптоми з більшою ймовірністю виявлялися протягом 2 днів після початку лихоманки.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, і якщо спостерігаються будь-які відхилення, лікування слід припинити та вжити відповідних заходів.

Інфекція, спричинена вірусом грипу, може ускладнитися бактеріальними інфекціями або супроводжуватися симптомами, які легко сплутати з грипоподібними симптомами. У разі бактеріальної інфекції або підозри на бактеріальну інфекцію слід вжити відповідних заходів, таких як застосування антибактеріальних препаратів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Протипоказано застосовувати лікарський засіб ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ жінкам з відомою чи підозрюваною вагітністю. В дослідженнях на тваринах із рівнями експозиції, аналогічними або

нижчими за клінічну експозицію, спостерігалися смерть ембріона на ранніх термінах (у щурів) і тератогенні ефекти (у мавп, мишей, щурів та кролів).

Годування груддю

При застосуванні лікарського засобу ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ жінкам, які годують груддю, слід припинити грудне вигодовування. Під час досліджень було встановлено, що основний метаболіт фавіпіравіру – гідроксильована форма – проникає в грудне молоко.

Оскільки у дослідженнях на тваринах спостерігалися випадки смерті ембріона на ранніх термінах розвитку та тератогенні ефекти, не слід застосовувати фавіпіравір жінкам із встановленою або підозрюваною вагітністю (див. розділи «Протипоказання»).

При застосуванні фавіпіравіру жінкам репродуктивного віку перед початком лікування має бути підтверджений негативний результат тесту на вагітність. Слід детально пояснити жінкам, якими ризиками супроводжується застосування цього препарату, і настійно рекомендувати використовувати найефективніші методи контрацепції жінці та її партнеру під час лікування цим препаратом та протягом 7 днів після закінчення його застосування. Якщо під час лікування виникає підозра на вагітність, жінці слід рекомендувати негайно припинити прийом цього препарату та проконсультуватися з лікарем.

Фавіпіравір проникає у сперму. При застосуванні препарату пацієнтами чоловічої статі слід детально пояснити їм, якими ризиками супроводжується лікування цим препаратом, та настійно рекомендувати використовувати найефективніші методи контрацепції під час статевих актів у період лікування та протягом 7 днів після закінчення його застосування (чоловіки мають використовувати презервативи). Крім того, пацієнтам чоловічої статі слід повідомити, що вони не повинні вступати в статеві контакти з вагітними жінками (див. розділ «Фармакокінетика»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Інформація щодо впливу фавіпіравіру на швидкість реакції при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами не відома.

Спосіб застосування та дози.

Звичайна доза фавіпіравіру для дорослих становить 1600 мг: приймають перорально 2 рази на день у 1-й день, потім 600 мг перорально 2 рази на день протягом наступних 4 днів.

Загальний період лікування повинен складати 5 днів.

Лікування необхідно розпочати одразу після появи симптомів грипу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Оскільки у людей літнього віку фізіологічні функції часто бувають зниженими, застосовувати їм

лікарський засіб ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ слід з обережністю, контролюючи загальний стан пацієнта.

Пацієнти дитячого віку (< 18 років)

Лікарський засіб не призначений для застосування дітям.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із легким та помірним порушенням функції печінки (класи А і В за шкалою Чайлда-П'ю, по 6 осіб для кожного класу) при застосуванні фавіпіравіру перорально у дозах 1200 мг 2 рази на день у 1-й день, а потім 800 мг 2 рази на день протягом наступних 4-х днів порівняно зі здоровими дорослими добровольцями значення $C_{\max}$ та AUC на 5-й день були відповідно приблизно в 1,6 раза та 1,7 раза вищими у пацієнтів із легкими порушеннями функції печінки та в 1,4 раза та 1,8 раза вищими у пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки.

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю, 4 особи) при застосуванні фавіпіравіру перорально у дозі 800 мг 2 рази на день у 1-й день, а потім 400 мг 2 рази на день протягом 2-х днів порівняно зі здоровими дорослими добровольцями значення $C_{\max}$ та AUC на 3-й день були відповідно приблизно у 2,1 та 6,3 раза вищими.

Ситуації, коли застосування препарату потребує обережності

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із активною подагрою або подагрою в анамнезі, а також пацієнтам із гіперурикемією (у таких пацієнтів може підвищитися рівень сечової кислоти в крові, а отже, симптоми можуть посилитися).

Діти.

Препарат не застосовується у педіатричній популяції.

Передозування.

Інформація щодо передозування фавіпіравіром не відома.

Побічні реакції.

Фавіпіравір не застосовувався у затвердженій дозі. У японських клінічних дослідженнях та глобальному дослідженні III фази (дослідження, що проводилися з рівнями доз, меншими ніж затверджені), побічні реакції спостерігалися у 100 з 501 пацієнта (19,96 %) та були оцінені з боку безпеки (включаючи аномальні значення лабораторних тестів).

Основні побічні реакції включали: підвищення рівня сечової кислоти у крові (у 24 пацієнтів (4,79 %)), діарею (у 24 пацієнтів (4,79 %)), зниження кількості нейтрофілів (у 9 пацієнтів (1,80 %)), підвищення АСТ (ГОТ) (у 9 пацієнтів (1,80 %)), збільшення АЛТ (ГПТ) (у 8 пацієнтів (1,60 %)).

Клінічно значущі побічні реакції

Хоча причинно-наслідковий зв'язок невідомий, повідомлялося про психоневротичні симптоми, такі як аномальна поведінка, після застосування препаратів проти вірусу грипу, включаючи фавіпіравір (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічно значущі побічні реакції (на аналогічні препарати)

Наступні клінічно значущі побічні реакції були зареєстровані з іншими препаратами, що застосовуються проти вірусу грипу.

З боку імунної системи: шок, анафілаксія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: пневмонія.

З боку гепатобіліарної системи: фульмінантний гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної тканини: токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), синдром Стівенса-Джонсона.

З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність.

З боку системи крові та лімфатичної системи: зменшення кількості лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів.

З боку психіки: порушення свідомості, делірій, галюцинації, манія, судоми.

З боку шлунково-кишкового тракту: геморагічний коліт.

Необхідно забезпечувати постійний нагляд за пацієнтами і у разі виникнення побічних реакцій припинити лікування та вжити відповідних заходів.

Інші побічні реакції спостерігалися в японських клінічних дослідженнях та глобальному клінічному дослідженні III фази (дослідження проводилися з рівнями доз, меншими ніж затверджені)

Клас системи органів MedDRA	Побічні реакції		
	≥ 1 %	0,5 - < 1 %	< 0,5 %
<i>Гіперчутливість</i>	–	Висипання	Екзема, свербіж
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Підвищення АСТ (ГОТ), АЛТ (ГПТ), γ-ГТП	–	Підвищення рівня ЛФ та білірубину в крові
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Діарея (4,79 %)	Нудота, блювання, біль у животі	Дискомфорт у животі, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, гематокезія, гастрит
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	Зменшення кількості нейтрофілів та лейкоцитів	–	Збільшення кількості лейкоцитів та моноцитів, зменшення кількості ретикулоцитів

З боку метаболізму та обміну речовин	Підвищення кількості сечової кислоти (4,79 %) та тригліцеридів у крові	Глюкоза у сечі	Зниження кількості калію в крові
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	–	–	Бронхіальна стма, орофарингеальний біль, риніт, назофарингіт
Інші	–	–	Збільшення рівня КК (КФК), наявність крові у сечі, поліп мигдалин, пігментація, дисгевзія, синці, помутиння зору, біль в очах, запаморочення, надшлуночкова екстрасистолія

При виникненні вищенаведених побічних реакцій необхідно вжити відповідних заходів згідно з наявною симптоматикою.

Термін придатності.

1,5 року.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 4 блістери у пачці з картону або по 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у пачці з картону.

Або по 40 таблеток у банці, по 1 банці у пачці з картону, або по 100 таблеток у банці, по 1 банці у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 93400, Луганська обл., м. Северодонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в.

Заявник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5.

Дата останнього перегляду.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном 38 (050) 309-83-54 (цілодобово).

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ

(FAVIRAVIR-MICROKHIM)

Склад:

діюча речовина: favipiravir;

1 таблетка містить фавіпіравіру 200 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, натрію стеарилфумарат, гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки круглої форми жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні препарати для системного застосування. Противірусні препарати прямої дії. Інші противірусні препарати. Фавіпіравір. Код АТХ J05A X27.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Противірусна активність *in vitro*

Фавіпіравір демонстрував противірусну активність щодо лабораторних штамів вірусу грипу типу А та типу В з напівмаксимальною ефективною концентрацією (EC_{50}) 0,014–0,55 мкг/мл.

EC_{50} проти сезонних вірусів грипу типу А та типу В, включаючи штами, стійкі до адамантану (амантадину та ремантадину), осельтамівіру або занамівіру, становив 0,03–0,94 та 0,09–0,83 мкг/мл відповідно.

EC_{50} проти вірусів грипу типу А та типу В, стійких до адамантану, осельтамівіру та занамівіру, становив 0,09–0,47 мкг/мл, і перехресної стійкості не спостерігалось.

EC_{50} проти вірусів грипу типу А (включаючи штами, стійкі до адамантану, осельтамівіру або занамівіру), таких як свинячий тип А та пташиний тип А, включаючи високопатогенні штами (включаючи H5N1 та H7N9), становив 0,06–3,53 мкг/мл.

Механізм дії

Фавіпіравір метаболізується у клітинах до форми рибозилтрифосфату (РТФ)

фавіпіравіру та вибірково пригнічує РНК-полімеразу, що бере участь у реплікації вірусу грипу. РТФ фавіпіравіру (1000 мкмоль/л) не показала інгібуючої дії на α ДНК людини, але показала інгібуючу дію у діапазоні 9,1–13,5 % на β та у діапазоні 11,7–41,2 % на γ ДНК людини. Інгібуюча концентрація (IC_{50}) РТФ фавіпіравіру для полімерази II РНК людини склала 905 мкмоль/л.

Резистентність

Не спостерігалось змін чутливості вірусів грипу типу А до фавіпіравіру та не було виявлено резистентних вірусів. У проведених клінічних дослідженнях, включаючи глобальне дослідження III фази, не спостерігалось появи стійких до фавіпіравіру вірусів грипу.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Концентрація в крові

У наведеній таблиці нижче представлено фармакокінетичні параметри фавіпіравіру, який застосовували перорально 8 здорових дорослих у дозі 1600 мг двічі на добу у перший день, потім по 600 мг двічі на добу протягом 4 днів (1600 мг/600 мг два рази на день) з наступним однократним застосуванням дози 600 мг один раз на добу.

Фармакокінетичні параметри фавіпіравіру

Дозування	День	C_{max} (мкг/мл)	AUC (мкг·год/мл)	T_{max} (год)	$T_{1/2}$ (год)
1600 мг/600 мг 2 рази на добу	Дні 1-5	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75, 4)	$4,8 \pm 1,1$
600 мг 1 раз на добу	день 6	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75, 2)	$5,6 \pm 2,3$

Зміни середньої концентрації фавіпіравіру у плазмі крові (середнє $\pm$ стандартне відхилення)



Після багаторазового перорального прийому здоровим добровольцем фавіпіравіру протягом 7 днів, у якого виявлено незначну активність альдегідоксидази (АО), розрахункове значення AUC незміненого препарату становило 1452,73 мкг·год/мл в 1-й день та 1324,09 мкг·год/мл на 7-й день.

Розподіл

Коли 20 здорових дорослих чоловіків застосовували перорально фавіпіравір у дозах 1200 мг 2 рази на день протягом першого дня, а потім 800 мг 2 рази на день протягом 4 днів, середнє геометричне значення концентрації препарату в спермі становило 18,341 мкг/мл на 3-й день застосування препарату та 0,053 мкг/мл на 2-й день після припинення застосування препарату. Через 7 днів після припинення застосування препарату його рівні у спермі були нижче межі кількісного визначення (0,02 мкг/мл) у всіх учасників дослідження. Середнє співвідношення концентрації препарату у спермі та його концентрації у плазмі крові становило 0,53 на 3-й день застосування препарату та 0,45 на 2-й день після припинення застосування препарату. Коефіцієнт зв'язування з білками в сироватці крові становив 53,4-54,4 % (*in vitro*, центрифужна ультрафільтрація) при концентрації препарату у крові 0,3-30 мкг/мл.

Метаболізм

Фавіпіравір не метаболізується цитохромом P450 (CYP), в основному метаболізується АО і частково метаболізується до гідроксильованої форми ксантиноксидазою (КО). У дослідженнях із використанням мікросом печінки людини утворення гідроксилату знаходилося у діапазоні від 3,98 до 47,6 мкмоль/мг білка/хв з максимальною зміною активності АО у 12 разів. З інших метаболітів, окрім гідроксильованої форми, у плазмі крові і у сечі спостерігався також кон'югат глюкуронату.

Екскреція

Фавіпіравір в основному виводиться нирками у вигляді активного метаболіту – гідроксильованої форми, спостерігається також невелика кількість незміненого препарату. У 7-денному дослідженні при застосуванні декількох оральних доз фавіпіравіру загальний коефіцієнт екскреції незміненого препарату та гідроксильованої форми становив 0,8 % та 53,1 %

відповідно протягом 48 годин після останнього застосування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування нових або повторних пандемічних інфекцій, спричинених вірусом грипу, при яких лікування іншими протівірусними засобами було неефективним або недостатньо ефективним.

Протипоказання.

- Вагітні або підозра на вагітність (спостерігалася рання ембріональна смерть та тератогенність у дослідженнях на тваринах (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»));
- пацієнти з підвищеною чутливістю до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фавіпіравір не метаболізується цитохромом P450 (CYP). В основному метаболізується АО і частково КО. Препарат пригнічує АО і CYP2C8, але не індукує CYP (див. розділ «Фармакокінетика»).

Фавіпіравір слід з обережністю застосовувати при одночасному призначенні з наступними лікарськими засобами.

Препарати	Ознаки, симптоми та лікування	Механізм дії та фактори ризику
Піразинамід	Підвищення концентрації сечової кислоти у крові. При призначенні 1,5 г піразинамиду 1 раз на день та 1200 мг/400 мг фавіпіравіру 2 рази на день рівень сечової кислоти у крові становив 11,6 мг/дл у випадку окремого введення піразинамиду та 13,9 мг/дл – у комбінації з фавіпіравіром.	Підвищення реабсорбції сечової кислоти у ниркових канальцях внаслідок адитивного ефекту.
Реваглінід	Можливе збільшення рівня реваглініду в крові з розвитком побічних реакцій на цей препарат.	Інгібування CYP2C8 може призвести до підвищення концентрації реваглініду в крові.
Теофілін	Можливе підвищення концентрації фавіпіравіру в крові, можливий розвиток побічних реакцій на фавіпіравір.	Взаємодія з КО може призвести до підвищення концентрації фавіпіравіру в крові.

Фамцикловір, суліндак	Ефективність фамцикловіру та суліндаку може бути знижена.	Інгібування фавіпіравіром АО може призвести до зниження концентрації активних форм даних препаратів у крові.
-----------------------	---	--

In vitro. Фавіпіравір необоротно інгібує АО залежно від дози та часу, інгібує CYP2C8 залежно від дози. Не спостерігалось інгібуючої активності щодо КО і слабкої інгібуючої активності щодо CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4. Гідроксильований метаболіт показує слабку інгібуючу активність щодо CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4.

Індуктивна дія фавіпіравіру на CYP не спостерігається.

Клінічні дослідження лікарських взаємодій

Вплив супутніх лікарських засобів на фармакокінетику фавіпіравіру

Супутній лікарський засіб та доза	Дозування фавіпіравіру	n	Час дозування	Співвідношення параметрів для фавіпіравіру (90 % довірчий інтервал (ДІ)) (супутнє/окреме застосування)	
				C _{max}	AUC
Теофілін 200 мг 2 рази на день з 1-го по 9-й день, 200 мг 1 раз на день у 10-й день	600 мг 2 рази на день у 6-й день, 600 мг 1 раз на день зі 7-го по 10-й день	10	6-й день	1,33 [1,19; 1,48]	1,27 [1,15; 1,40]
			7-й день	1,03 [0,92; 1,15]	1,17 [1,04; 1,31]
Осельтамівір 75 мг 2 рази на день з 1-го по 5-й день, 75 мг 1 раз на день у 6-й день	600 мг 2 рази на день у 5-й день, 600 мг 1 раз на день у 6-й день	10	6-й день	0,98 [0,87; 1,10]	1,01 [0,91; 1,11]

Ралоксифен 60 мг 1 раз на день з 1-го по 3-й день	1200 мг 2 рази на день у 1-й день, 800 мг 2 рази на день у 2-й день, 800 мг 1 раз на день у 3-й день	17	1-й день	1,00 [0,90; 1,10]	1,03 [0,95; 1,12]
			3-й день	0,90 [0,81; 0,99]	0,85 [0,79; 0,93]
Гідралазин 5 мг 1 раз на день у 1-й та 5-й день	1200 мг/400 мг у 1-й день, 400 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 400 мг 1 раз на день у 5-й день	14	1-й день	0,99 [0,92; 1,06]	0,99 [0,92; 1,07]
			5-й день	0,96 [0,89; 1,04]	1,04 [0,96; 1,12]

Вплив фавіпіравіру на фармакокінетику супутніх лікарських засобів

Супутній лікарський засіб та доза	Дозування фавіпіравіру	n	Час дозування	Співвідношення параметрів для супутніх лікарських засобів (90 % ДІ) (супутнє/окреме застосування)	
				C _{max}	AUC
Теофілін 200 мг 2 рази на день з 1-го по 9-й день, 200 мг 1 раз на день у 10-й день	600 мг 2 рази на день у 6-й день, 600 мг 1 раз на день зі 7-го по 10-й дні	10	7-й день	0,93 [0,85; 1,01]	0,92 [0,87; 0,97]
			10-й день	0,99 [0,94; 1,04]	0,97 [0,91; 1,03]
Осельтамівір 75 мг 2 рази на день з 1-го по 5-й день, 75 мг 1 раз на день у 6-й день	600 мг 2 рази на день у 5-й день, 600 мг 1 раз на день у 6-й день	10	6-й день	1,10 [1,06; 1,15]	1,14 [1,10; 1,18]
Ацетамінофен 650 мг 1 раз на день у 1-й та 5-й день	1200 мг 2 рази на день у 1 день, 800 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 800 мг 1 раз на день у 5-й день	28	1-й день	1,03 [0,93; 1,14]	1,16 [1,08; 1,25]
			5-й день	1,08 [0,96; 1,22]	1,14 [1,04; 1,26]
Норетиндрон/ етинілестрадіол 1 мг/0,035 мг 1 раз на день з 1-го по 4-й день	1200 мг 2 рази на день у 1-й день, 800 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 800 мг 1 раз на день у 5-й день	25	12-й день	1,23 [1,16; 1,30]	1,47 [1,42; 1,52]
			12-й день	1,48 [1,42; 1,54]	1,43 [1,39; 1,47]
Репаглінід 0,5 мг 1 раз на день у 13-й день	1200 мг 2 рази на день у 1-й день, 800 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 800 мг 1 раз на день у 5-й день	17	13-й день	1,28 [1,16; 1,41]	1,52 [1,37; 1,68]
Гідралазин 5 мг 1 раз на день у 1-й та 5-й день	1200 мг/400 мг у 1-й день, 400 мг 2 рази на день з 2-го по 4-й день, 400 мг 1 раз на день у 5-й день	14	1-й день	0,73 [0,67; 0,81]	0,87 [0,78; 0,97]
			5-й день	0,79 [0,71; 0,88]	0,91 [0,82; 1,01]

Особливості застосування.

Застосування лікарського засобу ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ для лікування вірусу грипу можливе тільки за відсутності ефекту іншої терапії та коли очікувана користь для пацієнта перевищує ризик.

Застереження

Оскільки в дослідженнях на тваринах спостерігалися випадки смерті ембріона на ранніх термінах розвитку та тератогенні ефекти, не слід застосовувати лікарський засіб жінкам із встановленою або підозрюваною вагітністю (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

При застосуванні лікарського засобу жінкам репродуктивного віку перед початком лікування має бути підтверджений негативний результат тесту на вагітність. Слід детально пояснити жінкам, якими ризиками супроводжується застосування цього препарату, і настійно рекомендувати використовувати найефективніші методи контрацепції жінці та її партнеру під час лікування цим препаратом та протягом 7 днів після закінчення його застосування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Якщо під час лікування виникає підозра на вагітність, жінці слід рекомендувати негайно припинити прийом цього препарату та проконсультуватися з лікарем.

Фавіпіравір проникає у сперму. При застосуванні препарату пацієнтами чоловічої статі слід детально пояснити, якими ризиками супроводжується лікування цим препаратом, та настійно рекомендувати їм використовувати найефективніші методи контрацепції під час статевих актів у період лікування та протягом 7 днів після його закінчення (чоловіки мають використовувати презервативи). Крім того, пацієнтам чоловічої статі слід повідомити, що вони не повинні вступати в статеві контакти з вагітними жінками (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакокінетика»).

Перед початком лікування слід детально пояснити інформацію про ефективність препарату та ризики (включаючи ризик впливу на плід).

Перед початком лікування препаратом слід ретельно зважити доцільність його застосування.

Запобіжні заходи

ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ – це препарат, застосування якого слід розглядати лише у разі спалаху нових або повторно виниклих інфекцій, спричинених вірусом грипу, при яких інші противірусні лікарські засоби є неефективними або недостатньо ефективними. При проведенні терапії цим препаратом слід ознайомлюватися з найсвіжішою інформацією та призначати препарат лише відповідним пацієнтам.

Фавіпіравір не є ефективним проти бактеріальних інфекцій.

Фавіпіравір не слід застосовувати дітям (див. розділ «Діти»).

Незалежно від способу введення або типу протигрипозних вірусних засобів, у пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусом грипу, були зареєстровані випадки аномальної поведінки (див. розділ «Побічні реакції»). Для уникнення нещасних випадків, таких як падіння через незвичайну поведінку, як превентивний захід пацієнтів або їхніх опікунів потрібно проінструктувати про те, що:

- може бути аномальна поведінка,
- коли пацієнти проходять лікування вдома, опікуни або інші особи повинні вживати превентивних заходів щодо нещасних випадків, таких як падіння, протягом як мінімум 2 днів після початку лихоманки.

Тяжкі форми аномальної поведінки, що призводили до нещасних випадків при падінні, частіше спостерігалися у хлопчиків шкільного віку та неповнолітніх. Відомо, що такі симптоми з більшою ймовірністю виявлялися протягом 2 днів після початку лихоманки.

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами, і якщо спостерігаються будь-які відхилення, лікування слід припинити та вжити відповідних заходів.

Інфекція, спричинена вірусом грипу, може ускладнитися бактеріальними інфекціями або супроводжуватися симптомами, які легко сплутати з грипopodobними симптомами. У разі бактеріальної інфекції або підозри на бактеріальну інфекцію слід вжити відповідних заходів, таких як застосування антибактеріальних препаратів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Протипоказано застосовувати лікарський засіб ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ жінкам з відомою чи підозрюваною вагітністю. В дослідженнях на тваринах із рівнями експозиції, аналогічними або нижчими за клінічну експозицію, спостерігалися смерть ембріона на ранніх термінах (у щурів) і тератогенні ефекти (у мавп, мишей, щурів та кролів).

Годування груддю

При застосуванні лікарського засобу ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ жінкам, які годують груддю, слід припинити грудне вигодовування. Під час досліджень було встановлено, що основний метаболіт фавіпіравіру – гідроксильована форма – проникає в грудне молоко.

Оскільки у дослідженнях на тваринах спостерігалися випадки смерті ембріона на ранніх термінах розвитку та тератогенні ефекти, не слід застосовувати фавіпіравір жінкам із встановленою або підозрюваною вагітністю (див. розділи «Протипоказання»).

При застосуванні фавіпіравіру жінкам репродуктивного віку перед початком лікування має бути підтверджений негативний результат тесту на вагітність. Слід детально пояснити жінкам, якими ризиками супроводжується застосування цього препарату, і настійно рекомендувати використовувати найефективніші методи контрацепції жінці та її партнеру під час лікування цим препаратом та протягом 7 днів після закінчення його застосування. Якщо під час лікування виникає підозра на вагітність, жінці слід рекомендувати негайно припинити прийом цього препарату та проконсультуватися з лікарем.

Фавіпіравір проникає у сперму. При застосуванні препарату пацієнтами чоловічої статі слід детально пояснити їм, якими ризиками супроводжується лікування цим препаратом, та настійно рекомендувати використовувати найефективніші методи контрацепції під час статевих актів у період лікування та протягом 7 днів після закінчення його застосування (чоловіки мають використовувати презервативи). Крім того, пацієнтам чоловічої статі слід повідомити, що вони не повинні вступати в статеві контакти з вагітними жінками (див. розділ «Фармакокінетика»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Інформація щодо впливу фавіпіравіру на швидкість реакції при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами не відома.

Спосіб застосування та дози.

Звичайна доза фавіпіравіру для дорослих становить 1600 мг: приймають перорально 2 рази на день у 1-й день, потім 600 мг перорально 2 рази на день протягом наступних 4 днів.

Загальний період лікування повинен складати 5 днів.

Лікування необхідно розпочати одразу після появи симптомів грипу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Оскільки у людей літнього віку фізіологічні функції часто бувають зниженими, застосовувати їм лікарський засіб ФАВІПІРАВІР-МІКРОХІМ слід з обережністю, контролюючи загальний стан пацієнта.

Пацієнти дитячого віку (< 18 років)

Лікарський засіб не призначений для застосування дітям.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із легким та помірним порушенням функції печінки (класи А і В за шкалою Чайлда-П'ю, по 6 осіб для кожного класу) при застосуванні фавіпіравіру перорально у дозах 1200 мг 2 рази на день у 1-й день, а потім 800 мг 2 рази на день протягом наступних 4-х днів порівняно зі здоровими дорослими добровольцями значення C_{max} та AUC на 5-й день були відповідно приблизно в 1,6 раза та 1,7 раза вищими у пацієнтів із легкими порушеннями функції печінки та в 1,4 раза та 1,8 раза вищими у пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки.

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю, 4 особи) при застосуванні фавіпіравіру перорально у дозі 800 мг 2 рази на день у 1-й день, а потім 400 мг 2 рази на день протягом 2-х днів порівняно зі здоровими дорослими добровольцями значення C_{max} та AUC на 3-й день були відповідно приблизно у 2,1 та 6,3 раза вищими.

Ситуації, коли застосування препарату потребує обережності

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із активною подагрою або подагрою в анамнезі, а також пацієнтам із гіперурикемією (у таких пацієнтів може підвищитися рівень сечової кислоти в крові, а отже, симптоми можуть посилитися).

Діти.

Препарат не застосовується у педіатричній популяції.

Передозування.

Інформація щодо передозування фавіпіравіром не відома.

Побічні реакції.

Фавіпіравір не застосовувався у затвердженій дозі. У японських клінічних дослідженнях та глобальному дослідженні III фази (дослідження, що проводилися з рівнями доз, меншими ніж затверджені), побічні реакції спостерігалися у 100 з 501 пацієнта (19,96 %) та були оцінені з боку безпеки (включаючи аномальні значення лабораторних тестів).

Основні побічні реакції включали: підвищення рівня сечової кислоти у крові (у 24 пацієнтів (4,79 %)), діарею (у 24 пацієнтів (4,79 %)), зниження кількості нейтрофілів (у 9 пацієнтів (1,80 %)), підвищення АСТ (ГОТ) (у 9 пацієнтів (1,80 %)), збільшення АЛТ (ГПТ) (у 8 пацієнтів (1,60 %)).

Клінічно значущі побічні реакції

Хоча причинно-наслідковий зв'язок невідомий, повідомлялося про психоневротичні симптоми, такі як аномальна поведінка, після застосування препаратів проти вірусу грипу, включаючи фавіпіравір (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічно значущі побічні реакції (на аналогічні препарати)

Наступні клінічно значущі побічні реакції були зареєстровані з іншими препаратами, що застосовуються проти вірусу грипу.

З боку імунної системи: шок, анафілаксія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: пневмонія.

З боку гепатобіліарної системи: фульмінантний гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної тканини: токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), синдром Стівенса-Джонсона.

З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність.

З боку системи крові та лімфатичної системи: зменшення кількості лейкоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів.

З боку психіки: порушення свідомості, делірій, галюцинації, манія, судоми.

З боку шлунково-кишкового тракту: геморагічний коліт.

Необхідно забезпечувати постійний нагляд за пацієнтами і у разі виникнення побічних реакцій припинити лікування та вжити відповідних заходів.

Інші побічні реакції спостерігалися в японських клінічних дослідженнях та глобальному клінічному дослідженні III фази (дослідження проводилися з рівнями доз, меншими ніж затверджені)

Клас системи органів MedDRA	Побічні реакції		
	≥ 1 %	0,5 - < 1 %	< 0,5 %
Гіперчутливість	-	Висипання	Екзема, свербіж

З боку гепатобіліарної системи	Підвищення АСТ (ГОТ), АЛТ (ГПТ), γ -ГТП	–	Підвищення рівня ЛФ та білірубину в крові
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея (4,79 %)	Нудота, блювання, біль у животі	Дискомфорт у животі, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, гематокезія, гастрит
З боку крові та лімфатичної системи	Зменшення кількості нейтрофілів та лейкоцитів	–	Збільшення кількості лейкоцитів та моноцитів, зменшення кількості ретикулоцитів
З боку метаболізму та обміну речовин	Підвищення кількості сечової кислоти (4,79 %) та тригліцеридів у крові	Глюкоза у сечі	Зниження кількості калію в крові
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	–	–	Бронхіальна стма, орофарингеальний біль, риніт, назофарингіт
Інші	–	–	Збільшення рівня КК (КФК), наявність крові у сечі, поліп мигдалин, пігментація, дисгевзія, синці, помутніння зору, біль в очах, запаморочення, надшлуночкова екстрасистолія

При виникненні вищенаведених побічних реакцій необхідно вжити відповідних заходів згідно з наявною симптоматикою.

Термін придатності.

1,5 року.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 4 блістери у пачці з картону або по 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у пачці з картону.

Або по 40 таблеток у банці, по 1 банці у пачці з картону, або по 100 таблеток у банці, по

1 банці у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5.

Заявник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5.