

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAVİCOVİR 200 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 200 mg Favipiravir içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Sarı renkli, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yeni veya yeniden ortaya çıkan influenza virüs enfeksiyonları (diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı veya yetersiz olduğu olgularla sınırlıdır) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde doz aşağıdaki şekilde verilir:

- 1. gün: sabah 1600 mg (8 tablet) ve akşam 1600 mg (8 tablet) olmak üzere günde iki kez

- 2-5. günler: sabah 600 mg (3 tablet) ve akşam 600 mg (3 tablet) olmak üzere günde iki kez verilir.

Kullanım süresi 5 gündür.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanım içindir. Aç veya tok karnına alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde kullanımı konusunda veri mevcut değildir. Ancak gut hastaları ya da gut öyküsü olan hastalarda ve hiperürisemili hastalarda (kan ürik asit seviyesi artabilir ve semptomlar ağırlaşabilir) dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde favipiravir plazma düzeylerinde artış gözlemlendiğinden dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Favipiravir çocuklarda denenmemiştir. Pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlıların fizyolojik fonksiyonları yavaşladığından FAVİCOVİR, bu hastaların genel durumlarını izleyerek dikkatli verilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Favipiravir veya ilacın içerdiği maddelerin (bölüm 6.1’de listelenmiştir) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde,
- Gebe iseniz veya gebelik şüphesi durumunda (hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmiştir) kontrendikedir (bkz . Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmesi sebebiyle gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlarda favipiravir kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).
- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara favipiravir uygulamadan önce negatif gebelik testi onaylanmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince eşi ile birlikte en etkili kontrasepsiyon metodunun kullanılması ve tüm riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.6). Tedavi sırasında gebelik şüphesi olur ise tedavi derhal kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır.
- FAVİCOVİR spermde bulunmaktadır. FAVİCOVİR erkek hastalara verilirken tedavi süresince ve tedavinin bitimini takiben 7 gün boyunca cinsel temas sırasında en etkili kontraseptif yöntemle korunmalıdır (erkekler kondom kesinlikle takmalı). Ayrıca gebe kadınlarla cinsel temasa girilmemelidir (bkz. Bölüm 4.6).
- FAVİCOVİR ile tedaviye başlamadan önce etkililiği ve riskleri (fetusa maruziyet sonucu riskler de dahil olmak üzere) hastalara ve aile bireylerine yazılı olarak paylaşılmalı ve onlardan yazılı onay alınmalıdır.
- Kullanımdan önce favipiravir kullanımının gerekliliği dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

Favipiravirin onaylanmış dozaj ile etkililiğini ve güvenliğini incelemek için herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Onaylanan dozaj, influenza virüsü enfeksiyonu olan hastalarda plasebo kontrollü bir faz I / II klinik çalışmasının sonuçlarına ve Japon ve denizaşırı çalışmalardan elde edilen farmakokinetik verilere dayanılarak tahmin edilmiştir. Japonya dışında yapılan farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma seviyesinin arttığı bildirilmiştir (Bknz. Bölüm 5.2).

Gut veya gut hikayesi olan ve kanda ürik asit düzeyleri yüksek hastalarda (yükselmiş ürik asit ile semptomlar şiddetlenebilir) dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda plazma favipiravir düzeylerinde yükselme bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Nedensel ilişkisi bilinmemekle birlikte, FAVİCOVİR'in de içinde bulunduğu anti-influenza viral ajanları alımı takiben anormal davranışlar gibi psikonörotik semptomlar bildirilmiştir. Çocuk ve adolesanların tedavisi sırasında anormal davranışlar nedeniyle düşme gibi kazalardan korunmak için hastalara/ailesine anti-influenza viral ajanlarla tedaviyi takiben aşağıdaki bilgiler aktarılmalıdır:

- Anormal davranışlar gelişebilir
- Tedavinin başlangıcındaki ilk 2 gün hastalar tek başlarına kalmamalıdır.

İnfluenza ensefalopatisinde de benzer semptomlar geliştiğinden dikkatli olunmalıdır.

Favipiravir bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili değildir.

İnfluenza virüs enfeksiyonları bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olabilir veya influenza benzeri semptomlarla karışabilir. Bakteriyel enfeksiyon mevcudiyetinde veya şüphesi durumunda, anti-bakteriyel ajanların verilmesi gibi uygun önlemler alınmalıdır.

Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmesi sebebiyle gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlarda favipiravir kullanılmamalıdır.

Favipiravir yalnızca yeni ya da yeniden ortaya çıkan bir influenza virüs salgınında diğer anti-influenza virüs ajanlarının yetersiz ya da etkisiz kaldığı durumlarda ve devletin influenza virüslerine karşı önlem olarak bu tıbbi ürünü kullanım kararı alması halinde kullanılır. Bu tıbbi ürün uygulanırken, influenza virüsleri gibi virüslere karşı önlem ile ilişkili devlet talimatını içeren güncel bilgi sağlanmalıdır ve yalnızca uygun hastalara reçete edilmelidir.

Favipiravir yeni veya yeniden ortaya çıkan virüs enfeksiyonları için kullanılmamıştır. Advers olaylar ve klinik çalışma sonuçlarına ilişkin bilgiler onaylanan dozdan daha düşük dozlarla yürütülen Japon klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

FAVİCOVİR, sitokrom P-450 ile metabolize olmayıp, aldehid oksidaz ile metabolize olmakta ve kısmen de ksantin oksidaz ile metabolize edilmektedir. FAVİCOVİR, aldehid oksidazı ve CYP2C8'i inhibe etmekte, fakat sitokrom P-450'yi uyarmamaktadır.

FAVİCOVİR, aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır:

İlaçlar	Belirtiler, semptomlar ve tedavi	Mekanizma ve risk faktörleri
Pirazinamid	Kanda ürik asit düzeylerinde yükselme gözlenir. Günde tek doz 1,5 g pirazinamid ve 1200mg/400 mg FAVİCOVİR verildiğinde kan ürik asit düzeyi 13,9 mg/dL iken, pirazinamid tek başına verildiğinde 11,6 mg/dL idi.	Ürik asitin renal tübüllerde reabsorpsiyonu aditif olarak artmaktadır.
Repagliind	Kanda repaglinid düzeyleri artabilir ve repaglinide bağlı advers etkiler gözlenebilir.	CYP2C8 inhibisyonu kanda repaglinid düzeylerini yükseltir
Teofilin	FAVİCOVİR kan düzeylerinde artış olabilir ve FAVİCOVİR'e bağlı advers etkilerde artış olabilir.	Ksantin oksidaz ile etkileşim sonucu kan FAVİCOVİR düzeyleri yükselebilir.
Famsiklovir, Sulindak	Bu ilaçların etkililiği azalabilir	FAVİCOVİR ile ksantin oksidaz inhibisyonu, famsiklovir ve sulindak'ın kan düzeylerinde azalmaya yol açabilir

İlaç etkileşim klinik çalışmaları:

Birlikte kullanılan ilaçların favipiravir farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozu	Favipiravir dozu	n	Ölçüm zamanı	Favipiravir parametreleri oranı (%90GA)	
				Cmaks	EAA
1-9.günlerde günde 2 kez 200 mg ve 10. günde günde tek doz 200 mg teofilin	6.günde günde 2 kez 600 mg ve 7-10. günlerde günde 1 kez 600 mg	10	6. gün	1,33 (1,19-1,48)	1,27 (1,05-1,40)
			7. gün	1,03 (0,92-1,15)	1,17 (1,04-1,31)

1-5. günlerde günde 2 kez 75 mg ve 6. günde tek doz 75 mg oseltamivir	5.günde günde 2 kez 600 mg ve 6. günde günde 1 kez 600 mg	10	6. gün	0,98 (0,87-1,10)	1,01 (0,9-1,11)
1-3.günlerde günde tek doz 60 mg raloksifen	1.günde günde 2 kez 1200 mg, 2. günde günde 2 kez 800 mg ve 3. günde günde tek doz 800 mg	17	1. gün	1,00 (0,90-1,10)	1,03 (0,95-1,12)
			3. gün	0,90 (0,81-0,99)	0,85 (0,79-0,93)
1-5.günlerde günde tek doz 5 mg hidralazin	1.günde 1200 mg/400 mg, 2-4. günlerde günde 2 kez 400 mg ve 5. günde günde tek doz 400 mg	14	1. gün	0,99 (0,92-1,06)	0,99 (0,92-1,07)
			5. gün	0,96 (0,89-1,04)	1,04 (0,94-1,12)

Favipiravirin birlikte kullanılan ilacın farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozu	Favipiravir dozu	n	Ölçüm zamanı	Birlikte kullanılan ilacın parametreleri oranı (%90GA)	
				Cmaks	EAA
1-9.günlerde günde 2 kez 200 mg ve 10. günde günde tek doz 200 mg teofilin	6.günde günde 2 kez 600 mg ve 7-10. günlerde günde 1 kez 600 mg	10	7. gün	0,93 (0,85-1,01)	0,92 (0,97-0,97)
			10. gün	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,91-1,03)
1-5.günlerde günde 2 kez 75 mg ve 6. günde günde tek doz 75 mg oseltamivir	5.günde günde 2 kez 600 mg ve 6. günlerde günde 1 kez 600 mg	10	6. gün	1,10 (1,06-1,15)	1,14 (1,10-1,18)
1-5.günlerde günde günde tek doz 650 mg asetaminofen	1.günde günde 2 kez 1200 mg, 2-4. günlerde günde 2 kez 800 mg ve 5. günde günde tek doz 800 mg	28	1. gün	1,03 (0,93-1,14)	1,16 (1,08-1,25)
			5. gün	1,08 (0,96-1,22)	1,14 (1,04-1,26)
			5. gün	0,90 (0,81-0,99)	0,85 (0,79-0,93)

1-5.günlerde günde tek doz 1 mg/0.035 mg noretindron/ etinilöstradiol	1.günde günde 2 kez 1200 mg, 2-4. günlerde günde 2 kez 800 mg ve 5. günde günde tek doz 800 mg	25	12. gün (noretindron)	1,23 (1,16-1,30)	1,47 (1,42-1,52)
			12. gün (etinil östradiol)	1,48 (1,42-1,54)	1,43 (1,39-1,47)
13.günde günde tek doz 0.5 mg repaglinid	1.günde günde 2 kez 1200 mg, 2-4. günlerde günde 2 kez 800 mg ve 5. günde günde tek doz 800 mg	17	13. gün	1,28 (1,16-1,41)	1,52 (1,37-1,68)
1-5.günlerde günde tek doz 5 mg hidralazin	1.günde 1200 mg/400 mg, 2-4. günlerde günde 2 kez 400 mg ve 5. günde günde tek doz 400 mg	14	1. gün	0,73 (0,67-0,81)	0,87 (0,78-0,97)
			5. gün	0,79 (0,71-0,88)	0,91 (0,82-1,01)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılarak sonucun negatif olduğu tespit edilmelidir. Kişiye riskler çok iyi bir şekilde anlatılmalı ve tüm riskler ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir. Tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden sonraki 7 gün boyunca en etkin kontraseptif yöntem kullanılmalıdır. Tedavi sırasında gebelik şüphesi olur ise tedavi derhal kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır.

Gebelik dönemi

Favipravir gebelik veya gebelik şüphesi durumunda kullanılmamalıdır. Hayvan çalışmalarında klinik maruziyete benzer ve ondan daha düşük düzeylerde maruziyet durumunda erken embriyonik ölüm (ratlar) ve teratojenisite (maymun, fare, rat ve tavşan) gözlenmiştir.

Favipravir'in gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Favipravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde FAVİCOVİR verildiğinde, emzirmeye ara verilmelidir. FAVİCOVİR'in majör metaboliti hidroksile formu anne sütünde bulunmuştur.

Üreme yeteneği/Fertilite

Favipiravir sperm içerisinde dağılır. Bu tıbbi ürün erkek hastalara uygulanırken tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun (erkekler kondom kullanmalıdır) kullanması gerekliliği ve tüm riskler ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir.

Hayvan çalışmalarında ratlarda (12 haftalık) ve küçük köpeklerde (7-8 aylık) testislerde histopatolojik değişiklikler ve farelerde (11 haftalık) spermelerinde anormal bulgular bildirilmiştir. Tedavi sonlandırılmasını takiben iyileşme veya iyileşme eğilimi gözlenmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FAVİCOVİR görme bulanıklığına yol açabileceğinden ilaç alımı esnasında araç ve makine kullanımı konusunda uyarılmalıdır. Favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirildiğinden hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

FAVİCOVİR klinik çalışmalarda onaylanmış doz ile verilmemiştir. Japonya'da klinik çalışmalarda ve global faz III çalışmada (onaylanmış dozdan daha düşük doz düzeylerinde yürütülen çalışmalar) güvenlik değerlendirmesinde 501 hastadan 100'ünde (%19,96) advers reaksiyonlar gözlemlendi. Major advers reaksiyonlar, 24 hastada (%4,79) gözlenen kan ürik asit düzeylerinde artış, 24 hastada (%4,79) diare, 9 hastada (%1,80) gözlenen nötrofil düzeylerinde azalma, 9 hastada (%1,80) gözlenen AST (GOT) düzeylerinde artış, 8 hastada (%1,60) gözlenen ALT (GPT) düzeylerinde artıştır.

Diğer anti-influenza virüsü ajanları (benzer ilaçlar) ile aşağıdaki klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar dikkatle izlenmeli ve herhangi bir anormallik gözlenirse, tedavi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır:

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor).

Advers etkiler klinik çalışmalardan havuzlanmış analizlere göre tablolarda uygun kategorilere eklenmiştir. Her bir sıklık grubunda advers etkiler azalan ciddiyet sırasıyla listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Nötrofil sayısında azalma, lökositlerde azalma

Bilinmiyor: Platelet sayısında azalma

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Şok anafilaksi

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Nörolojik ve psikiyatrik semptomlar (bilinçde bozulma, anormal davranış, deliryum, halüsinasyon, delüzyon, konvülsiyon)

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Pnömoni

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Bilinmiyor: Hemorajik kolit

Hepato-biliyer hastalıkları

Bilinmiyor: Fulminan hepatit, hepatik disfonksiyon, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, okülomukokutanöz sendrom (Stevens-Johnson sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı

Favipiravir ile ilgili advers etkiler klinik çalışmalardan havuzlanmış analizlere göre tablolarda uygun kategorilere eklenmiştir. Her bir sıklık grubunda advers etkiler azalan ciddiye sırasıyla listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Nötrofil sayısında azalma, lökositlerde azalma

Yaygın olmayan: Lökositlerde artış, retikülositlerde azalma, monositlerde artış

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Vertigo

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bulanık görme, göz ağrısı

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Supraventriküler ekstrasistol

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: Astım, orofarenjeal ağrı, rinit, nazofarenjit, tonsilde polip

Bilinmiyor: Pnömoni

Gastrointestinal sistem hastalıkları:

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık, duodenal ülser, hematokezya, gastrit, disguzi

Hepato-biliyer hastalıkları:

Yaygın: AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP düzeylerinde artış, kan ALP ve bilirubin düzeylerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Döküntü, ekzema, kaşıntı, morarma, pigmentasyon

Araştırmalar:

Yaygın: kan ürik asit, trigliserid düzeylerinde artış

Yaygın olmayan İdrarda glukoz mevcudiyeti, idrarda kan, kan potasyum düzeylerinde azalma, kan CPK düzeylerinde artış,

Bu advers reaksiyonların hepsi Japon klinik çalışmalarında ve küresel faz III klinik çalışmada gözlenen advers reaksiyonlar olup onay dozundan daha düşük doz seviyeleriyle yapılan çalışmalardır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

FAVİCOVİR aşırı dozda alınması durumunda toksik yan etkilere yol açabilir. Özel bir antidotu olmadığından semptomatik tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antiviraller-Direk etkili antiviraller
ATC kodu: J05AX27

Etki mekanizması

Favipravir hücrelerde ribosil trifosfat formuna (favipravir RTP) metabolize olmakta ve favipravir RTP influenza virüs replikasyonunda rol oynayan RNA polimerazı selektif olarak inhibe etmektedir. İnsan DNA polimeraz α , β ve γ üzerine aktivitesi incelendiğinde, favipravir RTP (1000 $\mu\text{mol/L}$) α üzerinde herhangi bir inhibitör etki göstermedi, β üzerinde %9,1-13,5 inhibitör etki ve γ üzerinde %11,7-41,2 inhibitör etki gösterdi. Favipravirin insan RNA polimeraz II üzerindeki inhibitör konsantrasyonu (IC_{50}) 905 $\mu\text{mol/L}$ idi.

***In vitro* antiviral aktivite**

Favipiravir tip A ve tip B influenza virüs laboratuvar suşlarına 0,014-0,55 $\mu\text{g/mL}$ EC_{50} değerlerinde antiviral aktivite göstermiştir.

Adamantanlara (amantadin, rimantadin), oseltamivire veya zanamivire dirençli suşlar da dahil olmak üzere mevsimsel tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC_{50} değerleri sırasıyla 0,03-0,94 ve 0,09-0,83 $\mu\text{g/mL}$ idi.

Yüksek patojenik suşları da (H5N1 ve H7N9) kapsayacak şekilde domuz orijinli ve kuş orijinli tip A influenza virüslerine (adamantan, oseltamivir veya zanamivire dirençli suşlar dahil olmak üzere) karşı EC_{50} değerleri 0,06-3,53 $\mu\text{g/mL}$ idi.

Adamantanlara, oseltamivire ve zanamivire dirençli tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC_{50} değerleri 0,09-0,47 $\mu\text{g/mL}$ idi ve herhangi bir çapraz direnç gözlenmemiştir.

Direnç

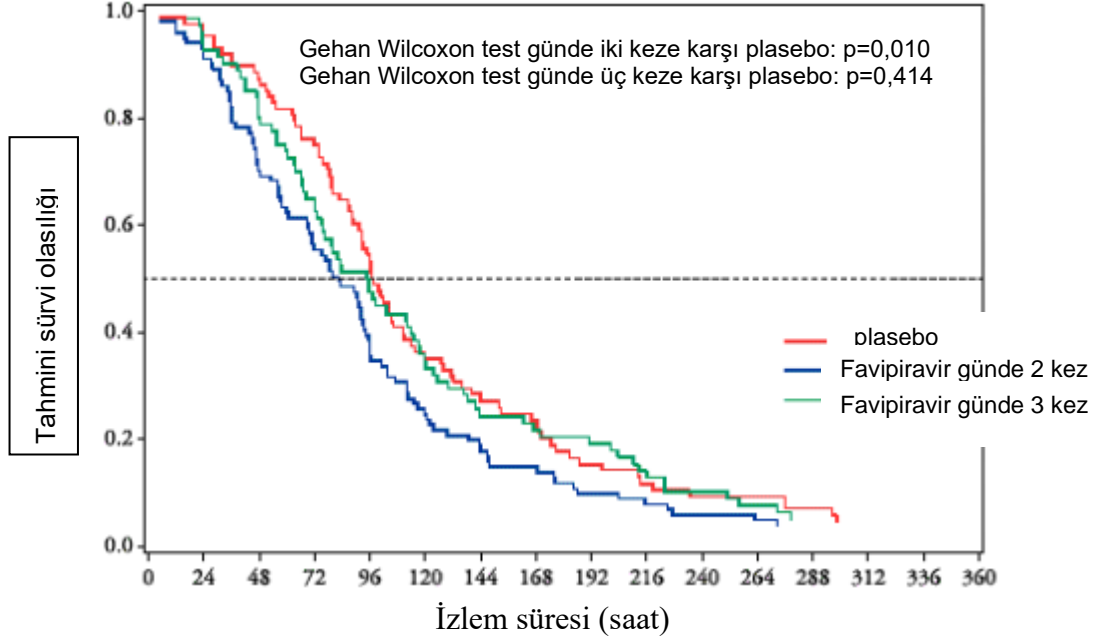
Favipravir'in tip A influenza virüsü duyarlılığında herhangi bir değişiklik gözlenmedi ve rezistan virüsler tespit edilmedi. Global faz III çalışması da dahil olmak üzere klinik çalışmalarda favipravir dirençli influenza virüsleri oluşması ile ilgili bilgi elde edilmemiştir.

Klinik çalışmalar

Japon olmayan kişilerde yapılan çalışmalar

Tip A veya tip B influenza hastalarında plasebo kontrollü faz I/II çalışma gerçekleştirildi (1800 mg/800 mg günde 2 kez, oral yolla 1. gün günde 2 kez 1800 mg, sonraki 4 gün günde 2 kez 800 mg; 2400 mg/600 mg günde 3 kez, 1. gün günde 3 kez olmak üzere 2400 mg+ 600 mg+ 600 mg ve sonraki 4 gün günde 3 kez 600 mg). * Primer değerlendirme kriterine** bakıldığında; Favipravir 1800 mg/800 mg günde 2 kez (101 hasta) influenza semptomlarının azalmasına kadar geçen sürede plaseboya göre (88 hasta) belirgin azalma gösterdi ($p=0,01$). Favipravir 2400 mg/600 mg günde 3 kez (82 hasta) ile bu azalma gözlenmedi ($p=0,414$).

Şekil: İnfluenza semptomlarının hafiflemesine kadar geçen süre



*Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

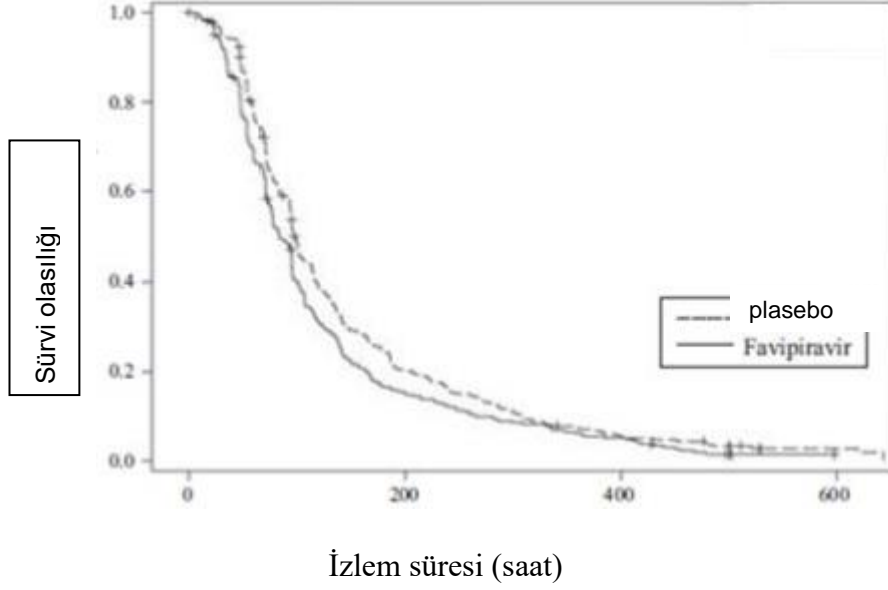
**6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nazal konjesyon, kas ağrısı, yorgunluk) ve vücut ısısını azaltmak için geçen süre

Tip A veya Tip B influenza hastalarında yapılan plasebo kontrollü 2 faz III çalışmada (oral alınan favipiravir 1. gün günde 2 kez 1800 mg ve sonraki 4 gün günde 2 kez 800 mg) primer influenza semptomlarında azalmaya kadar geçen süre primer değerlendirme kriteri olarak incelendi. Sonuçlar aşağıdaki tabloda yer almaktadır:

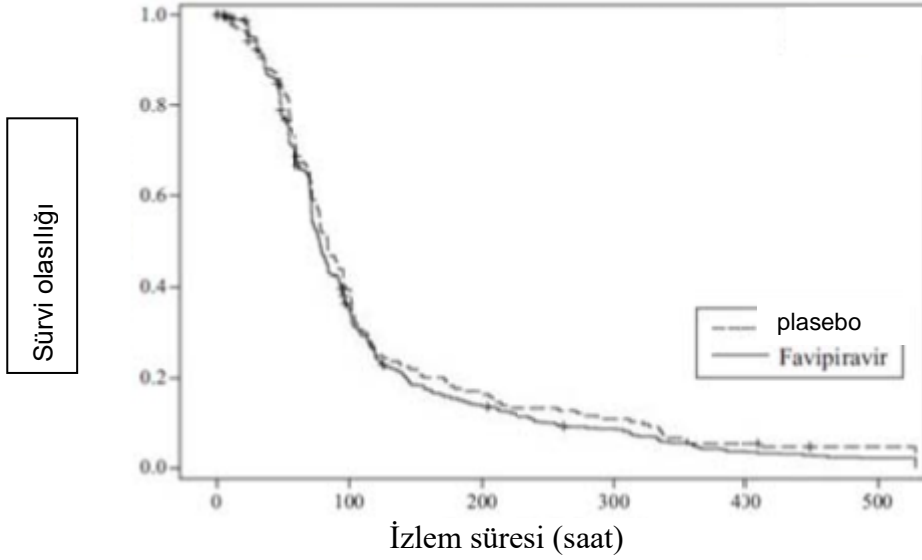
Primer analiz sonuçları (ITT değerlendirme)

	Çalışma I		Çalışma II	
	Favipiravir (n=301)	Plasebo (n=322)	Favipiravir (n=526)	Plasebo (n=169)
Olay sayısı	288	306	505	163
Medyan (%95 GA) (Saat)	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 değeri	0,004		0,303	

Şekil: Primer değerlendirme kriterinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmesi (ITT popülasyonu, Çalışma 1)



Şekil: Primer değerlendirme kriterinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmesi (ITT popülasyonu, Çalışma 2)



*Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

**6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nazal konjesyon, kas ağrısı, yorgunluk) ve vücut ısısını azaltmak için geçen süre. Hafifleme, 21,5 saat boyunca 6 influenza semptomunun hepsinin kaybolması veya hafif gözlenmesi ve ateşin geçmesi olarak tanımlanmıştır.

Global faz III klinik çalışması

Tip A veya tip B influenza hastalarında yürütülen global faz III klinik çalışmasında (640 hasta: Japonyada 467 hasta, Korede 55 hasta, Tayvanda 118 hasta) favipiravir (erişkinlerde onaylanan dozdan farklı dozaj*) ile oseltamivir fosfat (5 gün boyunca günde 2 kez 75 mg) karşılaştırıldı. Primer influenza semptomlarının azalmasına kadar geçen ortalama süre** (%95 GA), favipiravir kolunda (377 hasta) 63,1 saat (55,5-70,4) ve oseltamivir fosfat kolunda (380 hasta) 51,2 saattir (45,9-57,6). Primer influenza semptomlarının azalmasına kadar geçen sürede favipiravirin oseltamivir fosfata hazard oranı (%95 GA) 0.818 idi (0,707-0,948) ve favipiravirin etkililiği gösterilemedi (p=0,007, log-rank testi).

*1. Gün 1200+400 mg ve takiben diğer 4 gün günde 2 kez 400 mg aldılar. Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

**Çalışma ilacını almayı takiben 7 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nazal konjesyon, kendini ateşli hissetme, kas ağrısı, yorgunluk) hafifletmek için geçen süre (tüm semptomların 1 veya daha aşağısında olduğu zaman). Hafifleme, hekim tarafından işaretlenen hastanın günlüğündeki tüm skorların 1 veya altında olmasını takiben 21,5 saat boyunca değişmeden kalması olarak tanımlanmıştır.

Japon olmayanlarda yürütülen faz II klinik çalışması

Tip A veya tip B influenza hastalarında yürütülen plasebo kontrollü faz II çalışma gerçekleştirildi (1000 mg/400 mg günde 2 kez, oral olarak 1. gün favipiravir günde 2 kez 1000 mg ve sonraki 4 gün günde 2 kez 400 mg; 1200 mg/800 mg günde 2 kez, oral olarak 1. Gün favipiravir günde 2 kez 1200 mg ve sonraki 4 gün günde 2 kez 800 mg)*. Primer influenza semptomlarının azalmasına kadar geçen süre** (%95 GA), 1000 mg/400 mg günde 2 kez grubunda (88 hasta) 100,4 saat (82,4-119,8), 1200 mg/800 mg günde 2 kez kolunda (121 hasta) 86,5 saat (79,2-102,3) ve plasebo kolunda (124 hasta) 91,9 saattir (70,3-105,3). Favipiravir ile plasebo grupları arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi (p>0,05).

*Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

**6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nazal konjesyon, kas ağrısı, yorgunluk) ve vücut ısısını azaltmak için geçen süre. Hafifleme, tüm skorların 1 veya altında ve vücut ısısı 20-65 yaş kişilerde <38°C ve 65 yaş ve üzeri kişilerde <37,8°C olmasını takiben 21,5 saat boyunca değişmeden kalması olarak tanımlanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Aşağıdaki tablo, 8 sağlıklı erişkinde favipiravirin 1. gün günde 2 kez 1600 mg, sonraki 4 gün günde 2 kez 600 mg ve son gün günde 1 kez 600 mg alınmasını takiben farmakokinetik parametreleri göstermektedir.

Dozaj		Cmaks ($\mu\text{g/mL}$) ¹	EAA ($\mu\text{g.s/mL}$) ^{1,2}	Tmaks (s) ³	T1/2 (s) ⁴
1600 mg/600 mg günde 2 kez	1.gün	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75-4)	4,8 \pm 1,1
	6.gün	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75-2)	5,6 \pm 2,3

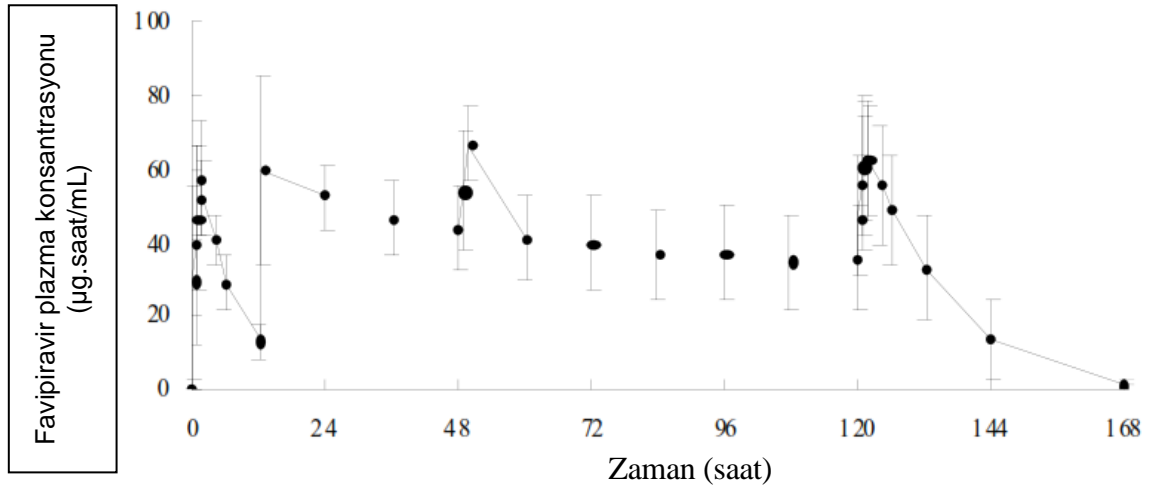
¹ Geometrik ortalama (%CV)

² Gün 1: EAA_{0-∞} , Gün 6: EAA_{0-t}

³ Medyan (min, maks)

⁴ Ortalama \pm SS

Şekil: Favipiravir plazma konsantrasyonunun zaman içinde gidişi (ort \pm SS)



Aldehid oksidaz aktivitesi az olan sağlıklı bir erişkinde çoklu favipiravir oral uygulamasını takiben değişmeyen ilacın EAA değeri 1.gün 1452,73 $\mu\text{g.saat/mL}$ ve 7.günde 1324,09 $\mu\text{g.saat/mL}$ idi*.

*1. Gün 1200 mg+400 mg,2-6. Günler günde 2 kez 400 mg ve 7. Gün günde tek doz 400 mg. Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

Dağılım:

Japon olmayanlarda sonuçlar

Favipiravir 20 sağlıklı erişkinde 1. gün günde 2 kez 1200 mg ve sonraki 4 gün günde 2 kez 800 mg (1200/800 mg günde 2 kez)* oral olarak verildiğinde semende ilacın geometrik ortalama konsantrasyonu 3. günde 18,341 $\mu\text{g/mL}$, ve tedavinin bitmesini takiben ikinci günde 0,053 $\mu\text{g/mL}$ idi. Tedaviden 7 gün sonra tüm kişilerde semen düzeyleri sınır değerlerin altına indi (0,02 $\mu\text{g/mL}$).

Semendeki ilaç konsantrasyonunun plazmadaki konsantrasyona oranı 3.gün 0,53 ve tedaviden sonraki 2. gün 0,45 idi.

* Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

0,3-30 µg/mL dozunda serum protein bağlanma oranı %53,4 -54,4 idi (in-vitro veriler).

Hayvan verileri

Maymunlara tek doz C-favipiravir oral olarak verildiğinde, geniş bir şekilde dokulara dağıldı. Her dokunun radyoaktivitesi uygulamadan sonra 0,5 saatte zirve yaptı ve plazmadaki radyoaktiviteye paralel değişim gösterdi. Akciğerlerdeki radyoaktivitenin plazmadaki radyoaktiviteye oranı ilacın alımını takiben 0,5 saatte 0,51 idi ve ilaç enfeksiyon yeri olarak düşünülen respiratuvar dokulara hızlı bir şekilde dağıldı. Böbreklerdeki radyoaktivite plazmadaki radyoaktiviteden yaklaşık 2,66 kat daha yüksekti. Her dokudaki radyoaktivite (kemik hariç) ilacın alınmasından 24 saat sonra zirve değerini %2,8 ve daha altına kadar inmiştir.

Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 ile metabolize edilmemiş olup, büyük kısmı aldehid oksidaz ile metabolize olmakta ve kısmen de ksantin oksidaz ile hidroksile forma dönüşmektedir. İnsan karaciğer mikrozomları kullanılan çalışmalarda hidroksilat oluşumu 3,98-47,7 pmol/mg protein /dak şeklinde değişmekte olup AO aktivitesinin kişiler arasındaki değişimi maksimum 12 kat idi. Plazma ve idrarda hidroksile formun yanısıra glukuronid konjugat metabolit olarak gözlenmiştir.

Eliminasyon:

Favipiravir, idrarla büyük kısmı hidroksile formda ve çok az kısmı değişmemiş olarak atılmaktadır. 6 sağlıklı gönüllüde 7 günlük çoklu doz çalışmasında* son dozdan sonraki 48.saatte değişmemiş ilaç ve hidroksile formun kümülatif üriner atılım oranı sırasıyla %0,8 ve %53,1 idi.

*1. Gün 1200 mg+400 mg,2-6. Günler günde 2 kez 400 mg ve 7. Gün günde tek doz 400 mg. Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

İlk gün günde 2 kez 1200 mg ve sonraki 4 gün günde 2 kez 800 mg alan hafif ve orta karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child Pugh sınıflandırması A ve B; her grupta 6 hasta) sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında; hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda 5. günde C_{maks} ve EAA sırasıyla 1,6 ve 1,7 kat, orta karaciğer yetmezliği olanlarda ise 1,4 ve 1,8 kat artmıştır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh sınıflandırması C; 4 hasta) favipiravir 1. gün günde 2 kez 800 mg ve sonraki 2 gün günde 2 kez 400 mg verilerek sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 3. günde C_{maks} ve EAA sırasıyla 2,1 ve 6,3 kat daha yüksek gözlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnfluenza virüs A (H7N9), A (H1N1) pdm09 veya A (H3N2) ile aşıli fare enfeksiyon modellerinde favipiravir ≤ 60 mg/kg/gün dozunda oral olarak 5 gün verilmesini takiben akciğer dokularındaki virüs titrelerinde azalma gözlenmiştir.

İnfluenza virüs A (H3N2) veya A (H5N1) ile aşıli fare enfeksiyon modellerinde favipiravir 30 mg/kg/gün dozunda oral olarak 5 gün verilmesini takiben terapötik etki gözlenmiştir.

İnfluenza virüs A (H3N2) aşıli fare enfeksiyon modellerinde favipiravir 30 mg/kg/gün dozunda 14 gün verilmesini takiben terapötik etki gözlenmiştir.

Hayvan çalışmalarında klinik maruziyete benzer ve ondan daha düşük düzeylerde maruziyet durumunda erken embriyonik ölüm (ratlar) ve teratojenisite (maymun, fare, rat ve tavşan) gözlenmiştir.

Jüvenil köpeklerde (8 haftalık) yapılan 1 aylık çalışmada letal dozdan daha düşük dozda (60 mg/kg/gün) verilmesinden 20 gün sonra ölüm vakaları gözlenmiştir. Jüvenil hayvanlarda (6 günlük ratlar ve 8 haftalık köpeklerde) anormal yürüyüş, iskelet sistemi kas liflerinde atrofi ve papiller kaslarda dejenerasyon/nekroz/mineralizasyon bildirilmiştir.

Hayvan çalışmalarında ratlarda (12 haftalık) ve küçük köpeklerde (7-8 aylık) testislerde histopatolojik değişiklikler ve farelerde (11 haftalık) spermalarında anormal bulgular bildirilmiştir. Uygulama sonlandırıldıktan sonra iyileşme veya iyileşmeye eğilim gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K30

Mikrokristalin selüloz

Krospovidon

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Sarı kaplama maddesi (Hidroksipropilmetil selüloz, titanyum dioksit, polietilen glikol, kinolin sarısı, alüminyum lake, sarı demir oksit)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

40 film tablet Alu/PVC blister ambalajda kullanıma sunulmuştur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. TİC. A. Ş.

Acıbadem, Köftüncü Sok. No:1

34718 Kadıköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI:

2020/146

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 10.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ