

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOVİPİR 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİFBİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 200 mg favipiravir içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarımsı, yuvarlak, bombeli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

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:

KOVİPİR oral olarak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

KOVİPİR'in böbrek yetmezliği üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Ancak gut hastaları veya gut öyküsü olan hastalar ve hiperürisemi hastaları dikkatli kullanmalıdır. (Bkz: Bölüm 4.4)

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravirin plazma düzeylerinde artışı bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

KOVİPİR'in etkililiği ve güvenliliği konusunda pediatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

KOVİPİR, yaşlılarda fizyolojik işlevlerini azalttığından, hastanın genel koşulları izlenerek dikkatle uygulanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Favipiravire veya ilacın formülasyonunda bulunan herhangi bir içeriğe karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kullanılmamalıdır.

Gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

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 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.

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) kullanılması ve tüm riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Ayrıca gebe kadınlar ile cinsel ilişkiye girmemesi konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

Tedaviden önce hasta ve aile bireylerine etkililik ve riskler (fetüs maruziyeti riski de dahil) açıklanmalıdır.

Kullanımdan önce favipiravir kullanımının gerekliliği dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

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 talimatı içeren güncel bilgi sağlanmalıdır ve yalnızca uygun hastalara reçete edilmelidir.

Favipiravir bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili değildir. Favipiravirin çocuklarda kullanımı mevcut değildir.

Tedavi, influenza benzeri semptomların görülmesinden hemen sonra başlatılmalıdır.

Favipiravir yeni veya yeniden ortaya çıkan influenza virüsü enfeksiyonları için kullanılmamıştır. Bu kısa ürün bilgisinde verilen advers reaksiyonlar ve klinik çalışma sonuçları hakkında bilgi, onaylanmış dozajdan daha düşük doz seviyeleri ve diğer ülkelerde yapılan klinik çalışmalarla Japonya klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

Gut hastaları ya da gut öyküsü olan hastalarda ve hiperürisemili hastalarda kan ürik asit seviyesi artabilir ve semptomlar ağırlaşabilir. Bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Favipiravirin onaylanmış dozaj ile etkinliğini ve güvenliğini incelemek için herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Onaylanmış dozaj, influenza virüsü enfeksiyonu olan hastalarda plasebo kontrollü bir faz I/II klinik çalışmasının sonuçları ve Japonya ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalardan elde edilen farmakokinetik veriler temel alınarak tahmin edilmiştir.

Japonya dışında yapılan farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma düzeylerinde artış bildirilmiştir. Nedensel ilişki bilinmemekle birlikte, favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikörotik semptomlar bildirilmiştir.

İnfluenza virüsü enfeksiyonu bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olabilir veya influenza benzeri semptomlarla karıştırılabilir. Bakteriyel enfeksiyon durumunda veya bakteriyel enfeksiyon olduğundan şüpheleniliyorsa, anti-bakteriyel ajanların uygulanması gibi uygun önlemler alınmalıdır.

Çocukların ve reşit olmayanların tedavisi için, düşme gibi anormal davranışlardan kaynaklanan bir kaza durumunda önleyici bir yaklaşım olarak, hastalara / ailelerine, anti- influenza virüs ajanları ile tedaviye başladıktan sonra anormal davranış gelişebildiği ve dolayısıyla ebeveynlerin çocukların / reşit olmayanların evde tedavi edildiklerinde en az 2 gün boyunca yalnız bırakılmamaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. İnfluenza ensefalopatisi ile ilişkili benzer semptomlar bildirildiğinden, yukarıdaki ile aynı talimat verilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Favipiravir, sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez; çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) tarafından ve kısmen de ksantin oksidaz (XO) tarafından metabolize edilir. Favipiravir AO ve CYP2C8'i inhibe eder, ancak CYP'yi uyarır (Bkz Bölüm 5.2).

Favipiravir, aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır.

İLAÇLAR	BELİRTİLER, SEMPTOMLAR VE TEDAVİ	MEKANİZMA VE RİSK FAKTÖRLERİ
Pirazinamid	Pirazinamid kandaki ürik asit seviyesini artırır. Pirazinamid günde bir kez 1,5 g ve FAVİPİRAVİR 1200 mg / 400 mg günde iki kez uygulandığı durumda, pirazinamid tek başına uygulandığında kan ürik asit seviyesi 11,6 mg/dl ve FAVİPİRAVİR ile kombinasyon halinde 13,9 mg/dl idi.	Renal tübülde ürik asitin yeniden emilimi, ilave olarak artar.
Repaglinid	Repaglinidin kan seviyesi artabilir ve repaglinide karşı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	CYP2C8'in inhibisyonu kandaki repaglinid seviyesini artırır.
Teofilin	Favipiravirin kan seviyesindeki miktarını arttırabilir ve favipiravire karşı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	XO ile etkileşim favipiravirin kandaki seviyesini arttırabilir.
Famsiklovir Sulindak	Bu ilaçların etkililiği azalabilir.	AO'nun favipiravir tarafından inhibisyonu, bu ilaçların aktif formlarının kan seviyesindeki miktarını azaltabilir.

In vitro: Favipiravir doza ve zamana bağlı bir şekilde geri dönüşü olmayan aldehid oksidaz (AO)'ı ve doza bağlı bir şekilde CYP2C8'i inhibe ettiği görülmüştür. Ksantin oksidaz (XO) için inhibisyon aktivitesi yoktur ve CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 için zayıf inhibisyon aktivitesi vardır. Hidroksillenmiş metabolit CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'e zayıf inhibitör aktivite göstermiştir. Favipiravirin sitokrom P-450 (CYP) üzerindeki indükleyici etkisi gözlenmemiştir.

İlaç-İlaç Etkileşimi Klinik Çalışmalar:

Birlikte uygulanan ilaçların favipiravirin farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozaj	Favipiravir dozu	n	Dozlama zamanı	Favipiravir için parametre oranı (%90 CI) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)	
				Cmaks	AUC
Teofilin, 1-9 günde, günde iki kez 200mg, 10. günde, günde bir kez 200mg	6.gün, günde iki kez 600 mg, 7 ila 10. gün, günde bir kez 600 mg	10	6.gün	1,33 [1,19, 1,48]	1,27 [1,15, 1,40]
			7.gün	1,03 [0,92, 1,15]	1,17 [1,04, 1,31]
Oseltamivir, 1 - 5 günde, günde iki kez 75 mg,	5.gün, 600 mg günde iki kez,	10	6.gün	0,98 [0,87, 1,10]	1,01 [0,91, 1,11]

6. günde, günde bir defa 75mg	6.gün, günde bir kez 600mg				
Raloksifen, 1 -3 günde, günde bir kez 60 mg ¹	1.günde, günde iki kez 1200 mg, 2.gün, günde iki kez 800mg, 3.gün, günde bir kez 800mg	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]
Hidralazin, 1 -5 günde, günde bir kez 5 mg	1.gün 1200mg / 400mg, 2-4 gün, günde iki kez 400mg, 5. gün, günde bir kez 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 [0,96, 1,12]

¹ Japon olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

Favipiravirin, birlikte uygulanan ilaçların farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozaj	Favipiravir dozu	n	Dozlama zamanı	Favipiravir için parametre oranı (%90 CI) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)	
				Cmaks	AUC
Teofilin, 1-9 günde, günde iki kez 200mg, 10. günde, günde bir kez 200mg	6.gün, günde iki kez 600 mg, 7 ila 10. gün, günde bir kez 600 mg	10	7.gün	0,93 [0,85, 1,01]	0,92 [0,87, 0,97]
			10.gün	0,99 [0,94, 1,04]	0,97 [0,91, 1,03]
Oseltamivir, 1-5 günde, günde iki kez 75 mg, 6. günde, günde bir defa 75mg	5.gün, 600 mg günde iki kez, 6.gün, günde bir kez 600mg	10	6.gün	1,10 [1,06, 1,15]	1,14 [1,10, 1,18]
Asetaminofen, 1-5 günde, günde bir kez 650mg ¹	1.gün, günde iki kez 1200 mg, 2-4 gün, günde iki kez 800 mg, 5. gün, günde bir kez 800mg	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]
Noretindron / Etinilestradiol kombinasyonu,	1. gün, günde iki kez 1200 mg,	25	12.gün ²	1,23 [1,16, 1,30]	1,47 [1,42, 1,52]
			12.gün ³	1,48	1,43

1-5 günde, günde bir kez 1mg/0.035mg ¹	2-4 gün, günde iki kez 800mg, 5. gün, günde bir kez 800mg			[1,42, 1,54]	[1,39, 1,47]
Repaglinid, 13 gün, günde 0,5 mg	1.gün, günde iki kez 1200 mg, 2-4. gün, günde iki kez 800 mg, 5. gün, günde bir kez 800 mg	17	13.gün	1,28 [1,16, 1,41]	1,52 [1,37, 1,68]
Hidralazin, 1-5 günde, günde bir kez 5mg	1.gün 1200mg / 400mg, 2-4 gün, günde iki kez 800 mg, 5. gün, günde bir kez 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]

1 Japon olmayan popülasyon sonuçlarıdır.

2 Noretindon

3 Etinilestradiol

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)

KOVİPİR'i çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uygularken, tedaviye başlamadan önce negatif gebelik testi sonucunu onaylanmalıdır. Tedavi sırasında hamilelikten şüpheleniliyorsa, tedaviyi derhal bırakılmalıdır.

Tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

KOVİPİR, gebe veya gebelik şüphesi olan kadınlara uygulanmaz. Klinik maruziyete benzer veya daha düşük maruziyet düzeylerine sahip hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler (sıçanlar) ve teratojenisite (maymunlar, fareler, sıçanlar ve tavşanlar) gözlemlenmiştir.

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

Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Hidroksillenmiş bir form olan favipiravirin ana metabolitinin anne sütüne dağıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle emziren kadınlarda KOVİPİR uygulanırken emzirme durdurulmalıdır.

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) kullanılması gerekliliği ve tüm riskler ile ilgili hasta bilgilendirmelidir.

Hayvan çalışmalarında, sıçanlarda (12 haftalık) ve genç köpeklerde (7 ila 8 aylık) testiste histopatolojik değişiklikler ve farelerde (11 haftalık) anormal sperm bulguları bildirilmiştir. İlaç kesildikten sonra bu çalışmalarda iyileşme veya iyileşme eğilimi gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonorotik semptomlar bildirildiğinden ve bulanık görmeye de neden olabileceğinden hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, KOVİPİR'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

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

Favipiravir hiçbir zaman onaylanmış dozaj ile verilmemiştir. Japon klinik çalışmalarında ve global faz III çalışmasında (onaylanan dozajdan daha düşük doz seviyeleri ile yapılan çalışmalar), güvenlik açısından değerlendirilen 501 hastanın 100'ünde (%19,96) (anormal laboratuvar test değerleri dahil) advers reaksiyonlar gözlenmiştir.

Başlıca advers 24 hastada (%4,79) kan ürik asit seviyesinin artması, 24 hastada (%4,79) ishal, 9 hastada (%1,80) nötrofil sayısında azalma, 9 hastada (1,80) AST (GOT) artışını içermiştir. %, 8 hastada (%1,60) ALT (GPT) artışı olarak belirtilmiştir.

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.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Beyaz kan hücresi sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma, trombosit sayısında

azalma

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Çok, anafilaksi

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Nörolojik ve psikiyatrik belirtiler (bilinç bozukluğu, anormal davranış, delirium, halüsinasyon, sanrı, konvülsiyon vb.)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Zatürre

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Hemorajik kolit

Hepatobiliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Hepatit fulminan, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz (TEN), oküломukokutanoz sendrom (Stevens- Johnson Sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı

Aşağıda yer alan advers reaksiyonlar, Japon klinik çalışmalarında ve küresel faz III klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlardır (onay dozundan daha düşük doz seviyeleriyle yapılan çalışmalar). Bu advers reaksiyonlar meydana gelirse, semptomlara göre uygun önlemler alınmalıdır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Nötrofil sayısında azalma, beyaz kan hücresi sayısında azalma

Yaygın olmayan: Beyaz kan hücresi sayısında artış, retikülosit sayısında azalma, monosit artışı

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bulanık görme, göz ağrısı

Kulak ve kulak içi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Supraventiküler ekstrasistoller

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Kanda ürik asit artışı, kan trigliserit artışı

Yaygın olmayan: İdrarda glikoz varlığı, kan potasyumunda azalma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

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

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: İshal (%4,79)

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, karın ağrısı, karın rahatsızlığı, duodenum ülseri, hematokezya, gastrit, disguzi

Hepatobiliyer Hastalıklar:

Yaygın: AST (GOT) artışı, ALT (GPT) artışı, γ -GTP artışı

Yaygın olmayan: Kan ALP artışı, kan bilirubin artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Pigmentasyon, morarma, döküntü, egzama, kaşıntı

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: İdrarda kan, kan CPK düzeylerinde artış

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, direkt etkili antiviraller
ATC kodu: J05AX27

Etki mekanizması:

Favipiravirin hücrelerde bir ribosil trifosfat formuna (favipiravir RTP) metabolize olduğu ve favipiravir RTP'nin influenza viral replikasyonunda yer alan RNA polimerazı seçici olarak inhibe ettiği düşünülmektedir. İnsan DNA polimerazları α , β , γ 'ya karşı aktivite ile ilgili olarak, favipiravir RTP (1000 μ mol/l) α üzerinde inhibitör etki göstermez, α üzerinde %9,1- 13,5 inhibitör etki ve γ üzerinde %11,7-41,2 inhibitör etki gösterir. İnsan RNA polimeraz II üzerindeki favipiravir RTP'nin inhibitör konsantrasyonu (IC 50) 905 μ mol/l'dir.

İn vitro antiviral aktivite:

Favipiravir tip A ve tip B influenza virüs laboratuvar suşlarına 0,014-0,55 μ g/ml EC 50

değerlerinde antiviral aktivite göstermiştir.

Adamantanlara (amantadin, rimantadin), oseltamire veya zanamivire direçli 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 µg/ml idi.

Yüksek patojenik suşları da (H5N1 ve H7N9) kapsayacak şekilde domuz orijinli ve kuş orijinli tip A influenza virüslerine (adamantan, oseltamivir veya zanamivire direçli suşlar dahil olmak üzere) karşı EC 50 değerleri 0,06-3,53 µg/ml idi.

Adamantanlara, oseltamivire ve zanamivire direçli tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC 50 değerleri 0,09-0,47 µg/ml idi ve herhangi bir çapraz direç gözlenmemiştir.

Direç:

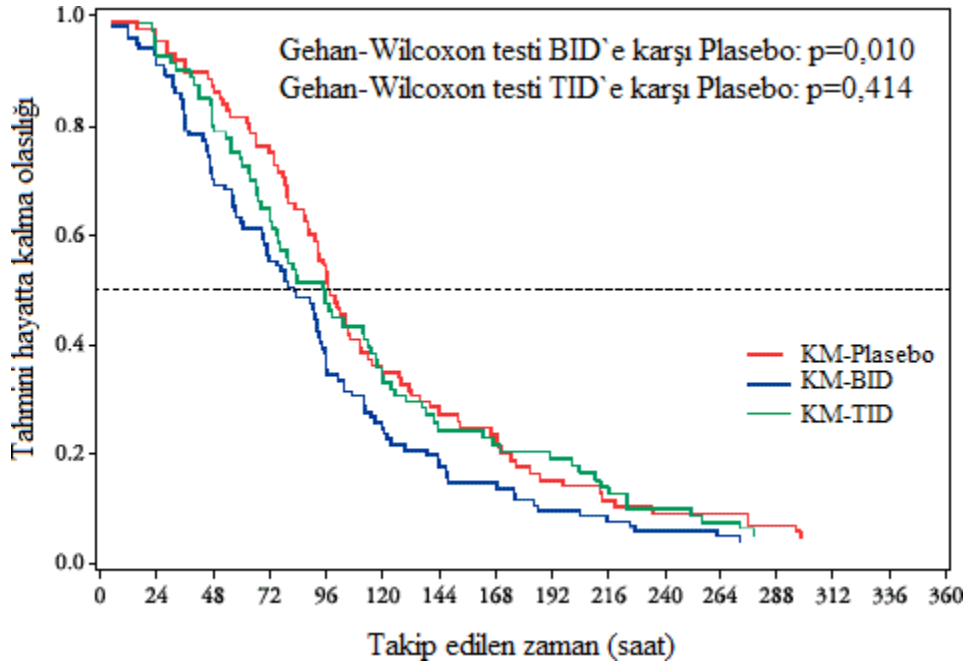
Favipiravir varlığında 30 pasajdan sonra A tipi influenza virüslerinin favipiravire duyarlılığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiş ve direçli virüs seçilmemiştir. Global faz III çalışması da dahil olmak üzere klinik çalışmalarda favipiravir direçli influenza virüsleri oluşması ile ilgili bilgi elde edilmemiştir.

Klinik Çalışmalar:

Japon olmayan popülasyona ait sonuçlar:

A tipi veya B tipi influenza hastalarında plasebo kontrollü bir faz I/II çalışması yapılmıştır. (1800 mg/800 mg günde iki kez (BID), 1 gün boyunca günde iki kez favipiravir 1800 mg oral uygulama, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg; 2400 mg/600 mg günde üç kez (TID), 1 gün boyunca 2400 mg + 600 mg + 600 mg favipiravir oral uygulaması, ardından 4 gün boyunca günde üç kez 600 mg)

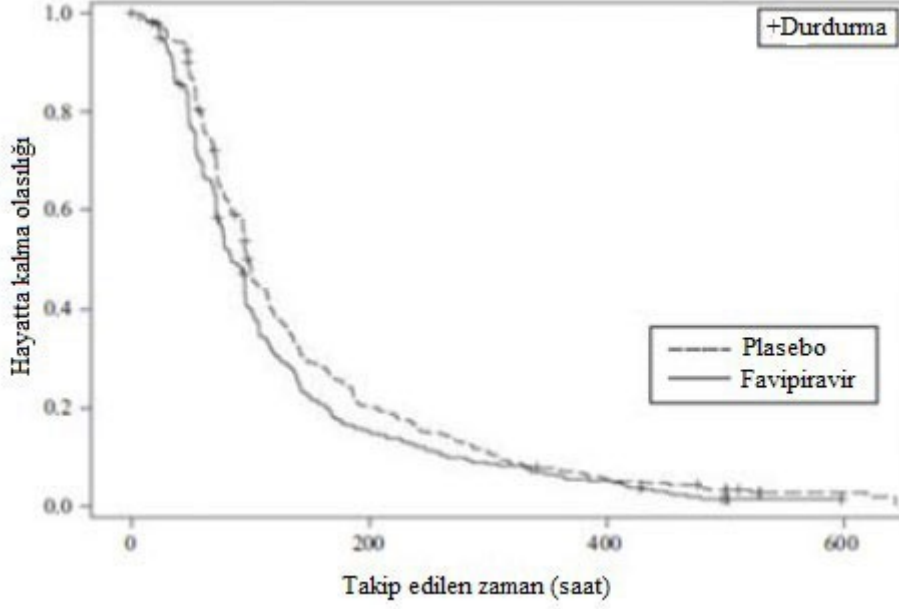
Birincil influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve ağrılar, yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek için gereken süre ilgili olarak, favipiravir 1800 mg/800 mg BID (101 hasta), influenza semptomlarını hafifletmede plaseboya kıyasla önemli bir farklılık göstermiştir (88 hasta) (p = 0,01, Gehan-Wilcoxon testi), ancak favipiravir 2400 mg / 600 mg (TID) (82 hasta) önemli farkı gösteremedi (p = 0,414, Gehan Wilcoxon testi).



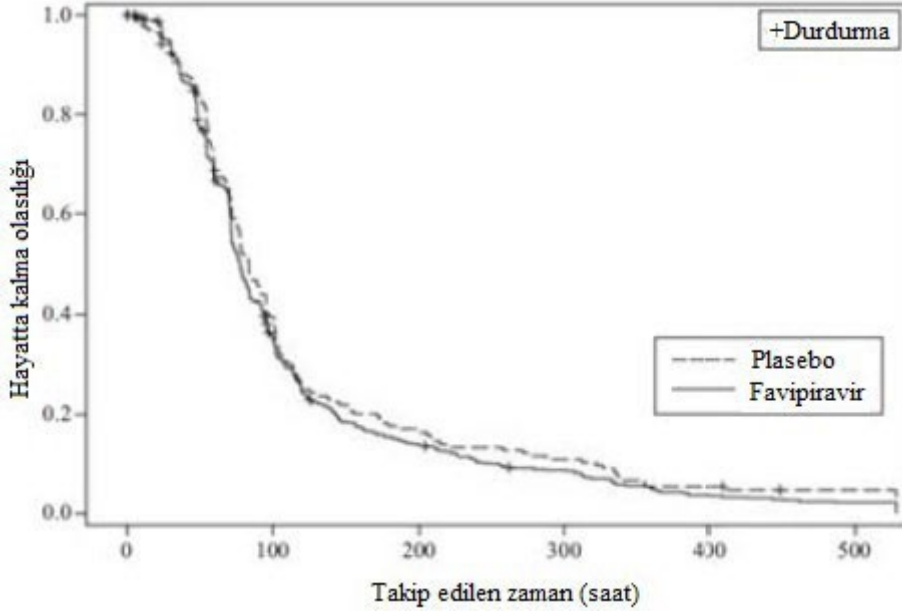
Şekil 1. Gehan-Wilcoxon testi BID'e karşı plasebo ve TID'e karşı plasebo grafiği

A tipi veya B tipi influenza hastalarında iki plasebo kontrollü faz III çalışması (1 gün boyunca günde iki kez favipiravir 1800 mg oral uygulama, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg [1800 mg / 800 mg (BID)]) primer influenza semptomlarını hafifletmek için gereken süre (Çalışma 1. 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı vücut ağrıları ve ağrılar, yorgunluk ve ateşin düzelmesi için gereken süre) (Çalışma 2. tüm influenza semptomlarının hiç olmaması veya hafif olması ve ateşin her ikisi de en az 21,5 saat korunarak düzelmesi olarak tanımlanmıştır.) tanımlanması için yapılmıştır.

Primer Analizlerin Sonuçları (tedavi edilen popülasyon)				
	Çalışma 1		Çalışma 2	
	Favipiravir (N=301)	Plasebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Plasebo (N=169)
Vaka sayısı	288	306	505	163
Medyan [%95 CI] (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 2. Çalışma 1’de 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı vücut ağrıları ve ağrılar, yorgunluk ve ateşin düzelmesi için gereken süre



Şekil 3. Çalışma 2’de hafifletme, tüm influenza semptomlarının hiç olmaması veya hafif olması ve ateşin her ikisi de en az 21,5 saat korunarak düzelmesi olarak tanımlandı.

Global faz III klinik çalışma (yetişkinler):

A veya B tipi influenza hastalarında (640 hasta (Japonya’da 467 hasta, Kore’de 55 hasta ve Tayvan’da 118 hasta) oseltamir fosfata karşı favipiravir’e küresel faz III çalışması (5 gün boyunca günde iki kez 75 mg) yapılmıştır.

Primer influenza semptomlarını (Primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı,

yorgunluk, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve ağrı) ve vücut sıcaklığını "hafifletmek" için gereken süre, hafiflemenin ve sıcaklığın değişmediği durum olarak tanımlanmış, sayı 1 veya altına düşükten sonra 20 ila < 65 yaş için sıcaklık 38,0 °C'in altına ve ≥65 yaş hastalar için 37,8 °C'in altına düşmüştür.) hafifletmek için ortalama süre (% 95 CI), favipiravir grubu (377 hasta) için 63,1 saat (55,5, 70,4) ve oseltamivir fosfat grubu (380 hasta) 51,2 saat (45,9, 57,6) idi.

Primer influenza semptomlarını hafifletmek için favipiravir'in oseltamivir fosfata tehlike oranı (%95 CI) 0,818 (0,707, 0,948) idi ve favipiravir'in etkinliği kanıtlanmadı (p = 0,007, log-rank testi)

Japon olmayan yetişkinlerde faz II klinik çalışma:

A tipi veya B tipi influenza (1000 mg / 400 mg BID, 1 gün boyunca günde iki kez 1000 mg favipiravir oral uygulaması, 4 gün boyunca günde iki kez 400 mg; 1200 mg / 800 mg BID oral 1 gün boyunca günde iki kez favipiravir 1200 mg ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg; günde iki kez plasebo) Primer influenza semptomları hafifletme için 1000 mg / 400 mg BID grubu (88 hasta) için ortalama süre (% 95 CI) 100.4 saat (82,4, 119,8), 1200 mg / 800 mg BID grubu (121 hasta) için 86.5 saat (79,2, 102,1) ve plasebo grubu (124 hasta) için 91,9 saat (70,3, 105,4) dir. Favipiravir grubu ve plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p> 0,05, Gehan-Wilcoxon testi; A genel tip I hatasını düzenlemek için çoklu karşılaştırmalar için adım azaltma yaklaşımı kullanılmıştır).

5.2. Farmakokinetik özellikler Genel Özellikler:

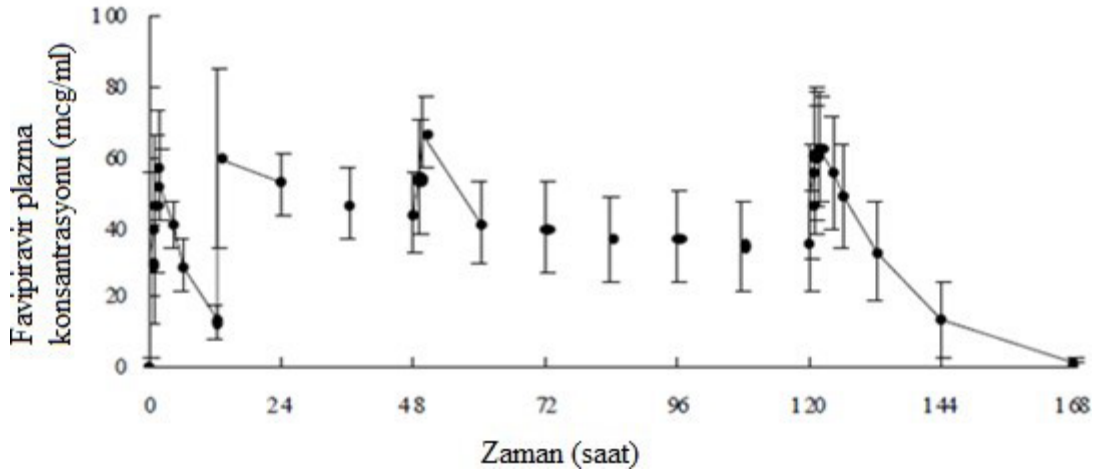
Emilim:

Aşağıdaki tablo, 8 sağlıklı yetişkinde 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, daha sonra 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg, ardından 1 gün boyunca günde bir kez 600 mg (1600 mg / 600 mg BID) oral uygulamadan sonra favipiravir'in farmakokinetik parametrelerini göstermektedir.

Favipiravirin Farmakokinetik Parametreleri

Doz		Cmaks (mcg/ml)	AUC (mcg·saat/ml)	Tmaks (saat)	T1/2 (saat)
1600 mg/600 mg BID	1.gün	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75, 4)	4,8 ± 1,1
	6.gün	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75, 2)	5,6 ± 2,3

1600 mg/600 mg (BID)



Şekil 4. Favipiravir'in plazma konsantrasyonu – zaman çizelgesi

Aldehit oksidaz (AO) aktivitesinin az olduğu görülen sağlıklı bir yetişkine 7 gün boyunca birden fazla oral uygulamadan sonra, değişmemiş ilacın tahmini EAA değeri 1. günde 1452,73 $\mu\text{g}\cdot\text{saat}/\text{mL}$ ve 7. günde 1324,09 $\mu\text{g}\cdot\text{saat}/\text{ml}$ olmuştur.

Dağılım:

Japon olmayan popülasyona ait sonuçlar:

Favipiravir, 20 sağlıklı yetişkin erkek deneye 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg (1200 mg / 800 mg BID) uygulandığında, semendeki ilacın geometrik ortalama konsantrasyonu 18,341 idi. 3. günde mcg/ml ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,053 mcg/ml olarak bulundu. Sperm seviyeleri tedavinin bitiminden sonraki 7 gün içinde tüm deneklerde nicelik sınırının (0,02 mcg/ml) altına düştü. Spermada ilaç konsantrasyonunun plazmadakine ortalama oranı 3. günde 0,53 ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,45 idi.

Serum protein bağlanma oranı 0,3 ila 30 mcg/ml'de %53,4 ila 54,4 (in vitro, santrifüj ultrafiltrasyon) idi.

Hayvan verileri:

Tek bir ^{14}C -favipiravir dozu maymunlara oral olarak uygulandığında, dokularda geniş bir şekilde dağıtıldı. Her dokunun radyoaktivitesi uygulamadan 0,5 saat sonra zirve yaptı ve plazmada radyoaktiviteye paralel olarak değişti. Akciğer dokularındaki radyoaktivitenin, plazmadakine oranı uygulamadan 0,5 saat sonra 0,51 idi ve ilaç hızla enfeksiyon bölgesi olarak kabul edilen solunum dokularına dağıtıldı. Böbrek radyoaktivitesi 2,66 oranıyla plazmadan daha yüksekti. Kemikler hariç her dokudaki radyoaktivite, uygulamadan sonraki 24 saat içinde zirvenin %2,8'ine düştü.

Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez, çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) ile metabolize edilir ve kısmen ksantin oksidaz (XO) ile hidroksillenmiş bir formda metabolize olur. İnsan karaciğer mikrozomlarını kullanan çalışmalarda, hidroksilat oluşumu AO aktivitesinde

bireyler arası maksimum 12 kat değişim ile 3,98 ila 47,6 pmol/mg protein/dakika arasında değişmektedir. Hidroksilatlı formdan farklı bir metabolit olarak insan plazması ve idrarında bir glukuronat konjugatı gözlenmiştir.

Eliminasyon:

Favipiravir esas olarak hidroksillenmiş bir form olarak idrar ile atılır ve az miktarda değişmemiş ilaç gözlenir. 6 sağlıklı yetişkinle yapılan bir 7 günlük oral çoklu doz çalışmasında*, son uygulamadan sonraki 48 saat boyunca değişmemiş ilacın ve hidroksillenmiş formun kümülatif idrar atılım oranı sırasıyla %0,8 ve %53,1 olmuştur.

* 1.günde 1200 mg + 400 mg, daha sonra 2. ve 6. günlerde günde iki kez 400 mg, ardından 7. günde bir kez 400 mg. Onaylanmış favipiravir dozu, "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oraldir".

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Favipiravir, hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh sınıflaması A ve B, her biri 6 hasta) 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg (1200 mg/800 mg) olan hastalara oral olarak uygulandığında) sağlıklı yetişkin deneklerle karşılaştırıldığında, 5. günde C_{maks} ve EAA hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda sırasıyla yaklaşık 1,6 kat ve 1,7 kat ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sırasıyla 1,4 kat ve 1,8 kat olmuştur.

Favipiravir şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh sınıflaması C, 4 denek) 1 gün boyunca günde iki kez 800 mg ardından 2 gün boyunca günde iki kez 400 mg (800 mg/400 mg BID) oral yoldan verildiğinde, sağlıklı yetişkin deneklerle karşılaştırıldığında, 3. günde C_{maks} ve AUC sırasıyla yaklaşık 2,1 kat ve 6,3 kat olmuştur.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravirin plazma düzeylerinde artışı bildirilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnfluenza virüsleri A, (H7N9), A (H1N1) pdm09 veya A (H3N2 ile aşılınmış fare enfeksiyon modellerinde ≤ 60 mg/kg/gün dozunda favipiravirin 5 günlük oral uygulama ile, akciğer dokularında virüs titrelerinin azalması gözlenmiştir. İnfluenza virüsleri A ile (H3N2) veya A (H5N1), aşılınmış fare enfeksiyon modellerinde terapötik etki bir Favipiravirin 5 günlük oral yolla 30 mg/kg/gün doz uygulanmıştır. İnfluenza ile virüs A (H3N2) aşılınmış bir SCID fare enfeksiyon modelinde, favipiravirin 30 mg/kg/gün dozunda oral uygulaması terapötik etki 14 gün gözlenmiştir.

Hayvan çalışmaları 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 ve kas sistemi liflerinde atrofi ve papiler kaslarda dejenerasyon/nekroz/mineralizasyon bildirilmiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Prejelatinize mısır nişastası

Krospovidon CL-F

Kolloidal silika 200 susuz

Kopovidon VA 64

Krospovidon CL

Sodyum Stearil Fumarat

Saf Su

Film kaplama:

Opadry KB Low Viscosity 310A180023 White (Macrogol (PEG) Polyvinyl alcohol graft copolymer, Titanyum dioksit, Kaolin, Copolyvidone, Sodium Lauryl Sulfate)

Opadry KB Low Viscosity 310A120019 Yellow (Macrogol (PEG) Polyvinyl alcohol graft copolymer, Titanyum dioksit, Kaolin, Iron Oxide Yellow, Copolyvidone, Sodium Lauryl Sulfate)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PE'li alüminyum formatura-PE'li alüminyum folyo blisterlerde karton kutu içinde kullanıma sunulmaktadır.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel : (216) 633 60 00
Faks : (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2021/386

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.10.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ