

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ 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?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAVİMOL 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Favipiravir 200 mg

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler şeklindedir.

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 uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma seviyesinde artış bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

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 (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir. Favipiravir çocuklarda denenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda fizyolojik işlevler genellikle azaldığından, FAVİMOL genel sağlık durumları izlenerek dikkatle uygulanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- İlacın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar
- Gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlar (Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmiştir. 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 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 kullanılmalıdır) kullanılması ve tüm riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Ayrıca gebe kadınlar ile cinsel ilişkiye girilmemesi konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

Tedaviden önce hasta ve aile bireylerine etkililik ve riskler (fetüs maruziyeti riski de dahil) yazılı olarak açıklanmalı ve yazılı onam alınmalıdır.

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 talimatını 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 virüs enfeksiyonları için kullanılmamıştır. Advers olaylar ve klinik çalışma sonuçlarına ilişkin bilgiler onaylanan dozdan daha düşük dozlarla yürütülen Japon 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 etkililiğini ve güvenliliğini 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 (Bkz. Bölüm 5.2).

Nedensel ilişki bilinmemekle birlikte, favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirilmiştir. 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 (i) anormal davranış gelişebildiği ve (ii) 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.

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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile 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 uyarmaz (Bkz. Bölüm 5.2).

Favipiravir, aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır.

| İlaç | Bulgular, Semptomlar ve Tedavi | Mekanizma ve Risk Faktörleri |
|-------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
|-------------|---------------------------------------|-------------------------------------|

| | | |
|----------------------|--|---|
| Pirazinamid | Kan ürik asit seviyesi artar. Pirazinamid günde bir kez 1,5 g ve favipiravir 1200 mg / 400 mg günde iki kez uygulandığı durumda, pirazinamid tek başına uygulandığında kan ürik asit seviyesi 11,6 mg/dL ve favipiravir ile kombinasyon halinde uygulandığında 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 kan repaglinid seviyesini artırır. |
| Teofillin | Favipiravirin kan seviyesi artabilir ve favipiravire karşı advers reaksiyonlar meydana gelebilir. | XO ile etkileşim favipiravirin kan seviyesini artırabilir. |
| Famsiklovir Sulindak | Bu ilaçların etkililiği azalabilir. | AO'nun favipiravir tarafından inhibisyonu, bu ilaçların aktif formlarının kan seviyesini azaltabilir. |

Favipiravir, *in vitro* olarak, doza ve zamana bağlı bir şekilde AO'yu geri dönüşümsüz olarak inhibe etmiş ve doza bağlı bir şekilde CYP2C8'i inhibe etmiştir. XO için inhibitör aktivite yoktur ve CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 için zayıf inhibitör aktivite vardır. Hidroksillenmiş metabolit; CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'e zayıf inhibitör aktivite göstermiştir, Favipiravirin CYP üzerinde indükleyici etkisi gözlenmemiştir.

İlaç-ilaç etkileşimleri klinik çalışmaları:

Birlikte uygulanan ilaçların favipiravir'in farmakokinetiği üzerine etkileri

| Birlikte uygulanan ilaç ve dozu | Favipiravir dozu | n | Dozlama zamanı | Favipiravir için parametre oranı (%90 GA) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan) | |
|--|-----------------------------------|----|----------------|--|----------------------|
| | | | | C _{max} | AUC |
| Teofilin 1-9. günler günde iki kez 200mg, | 6. gün günde iki kez 600mg, 7-10. | 10 | 6. gün | 1,33 [1,19; 1,48] | 1,27 [1,15; 1,40] |

| | | | | | |
|---|---|----|--------|----------------------|----------------------|
| 10. gün günde bir kez 200mg | günler günde bir kez 600mg | | 7. gün | 1,03 [0,92; 1,15] | 1,17 [1,04; 1,31] |
| Oseltamivir 1-5. günler günde iki kez 75mg, 6. gün günde bir kez 75mg | 5. gün günde iki kez 600mg, 6. gün günde bir kez 600mg | 10 | 6. gün | 0,98 [0,87; 1,10] | 1,01 [0,91; 1,11] |
| Raloksifen 1 ila 3. günler günde bir kez 60mg ¹ | 1. gün günde iki kez 1200mg, 2. gün günde iki kez 800mg, 3. gün günde bir kez 800mg | 17 | 1. gün | 1 [0,9; 1,10] | 1,03 [0,95; 1,12] |
| | | | 3. gün | 0,9 [0,81; 0,99] | 0,85 [0,79; 0,93] |
| Hidralazin 1 ve 5. günler günde bir kez 5mg | 1. gün 1200mg / 400mg, 2-4. günler günde iki kez 400mg, 5.gün günde bir kez 400mg | 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 üzerinde etkileri

| Birlikte uygulanan ilaç ve dozu | Favipiravir dozu | n | Dozlama zamanı | Favipiravir için parametre oranı (%90 GA) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan) | |
|---|--|----|----------------|--|----------------------|
| | | | | C _{max} | AUC |
| Teofilin 1-9. günler günde iki kez 200mg, 10. gün günde bir kez 200mg | 6. gün günde iki kez 600mg, 7-10. günler günde bir kez 600mg | 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. günler günde iki kez 75mg, 6. gün günde bir kez 75mg | 5. gün günde iki kez 600mg, 6. gün günde bir kez 600mg | 10 | 6. gün | 1,10 [1,06; 1,15] | 1,14 [1,10; 1,18] |

| | | | | | |
|--|---|----|----------------------|----------------------|----------------------|
| Asetaminofen 1 ve 5. gün günde bir kez 650mg ¹ | 1. gün günde iki kez 1200mg, 2-4. gün günde iki kez 800mg, 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 1-5. günler günde bir kez 1mg / 0,035mg ¹ | 1. gün günde iki kez 1200mg, 2-4. günler günde iki kez 800mg, 5. gün günde bir kez 800mg | 25 | 12. gün ² | 1,23 [1,16; 1,30] | 1,47 [1,42; 1,52] |
| | | | 12. gün ³ | 1,48 [1,42; 1,54] | 1,43 [1,39; 1,47] |
| Repaglinid 13. gün günde bir kez 0,5mg ¹ | 1. gün günde iki kez 1200mg, 2-4. günler günde iki kez 800mg, 5. gün günde bir kez 800mg | 17 | 13. gün | 1,28 [1,16; 1,41] | 1,52 [1,37; 1,68] |
| Hidralazin 1 ve 5. günler günde bir kez 5mg | 1. gün 1200mg / 400mg, 2-4. günler günde iki kez 400mg, 5.gün günde bir kez 400mg | 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 popülasyonun sonuçlarıdır.

2 Noretindron

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

Gebelik durumunda veya gebelik şüphesi olan kadınlarda uygulanmaz.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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 ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir. Tedavi sırasında gebelik şüphesi olur ise tedavi derhal kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır.

Gebelik dönemi

FAVİMOL 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.

Favipiravirin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

FAVİMOL'ü emziren kadınlara uygularken emzirme durdurulmalıdır. Hidroksillenmiş bir form olan favipiravirin ana metabolitinin anne sütüne dağıldığı gösterilmiştir.

Üreme yeteneği/ Fertilité

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 bilgilendirilmelidir.

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 psikonörotik semptomlar bildirildiğinden ve bulanık görme yapabileceğinden hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

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

FAVİMOL 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 reaksiyonlar 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) artışı, 8 hastada (%1,60) ALT (GPT) artışı içermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan (≥ 1.000 ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1.10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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: Şok, anafilaksi

- **Psikiyatrik hastalıklar**

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

- **Solunum, göğüs 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), okülomukokutanöz sendrom (Stevens-Johnson Sendromu)

- **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, Japon klinik çalışmalarında ve küresel faz III klinik çalışmada gözlenen advers reaksiyonlardır (onay dozundan daha düşük doz seviyeleriyle yapılan

çalışmalar). Bu advers reaksiyolar 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 iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

- **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Supraventriküler ekstrasistoller

- **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kanda ürik asit artışı, kan trigliserit artışı

Yaygın olmayan: İdrarda glikoz varlığı, kan potasyumunda azalma

- **Solunum, göğüs 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

Veri mevcut değildir. 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

In vitro antiviral aktivite

Favipiravir, EC₅₀ değeri 0,014-0,55 µg/mL olan A tipi ve B tipi influenza virüsü laboratuvar suşlarına karşı antiviral aktivite göstermiştir.

Adamantan (amantadin ve rimantadin), oseltamivir veya zanamivire dirençli suşları içeren mevsimsel A tipi ve B tipi influenza virüslerine karşı EC₅₀, sırasıyla 0,03-0,94 ve 0,09-0,83 µg/mL'dir.

Domuz kökenli A tipi ve yüksek patojenik suşları (H5N1 ve H7N9 dahil) içeren kuş kökenli A tipi gibi A tipi influenza virüslerine (adamantan, oseltamivir veya zanamivire dirençli suşlar dahil) karşı EC₅₀, 0,06-3,53 µg/mL'dir.

Adamantan, oseltamivir ve zanamivire dirençli A tipi ve B tipi influenza virüslerine karşı EC₅₀ 0,09-0,47 µg/mL'dir ve çapraz direnç gözlenmemiştir.

Direnç

Favipiravir varlığında 30 pasajdan sonra A tipi influenza virüslerinin favipiravire duyarlılığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiş ve dirençli virüs seçilmemiştir.

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 ve γ'ya karşı aktivite ile ilgili olarak, favipiravir RTP (1000 µmol/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 (IC₅₀) 905 µmol/L'dir.

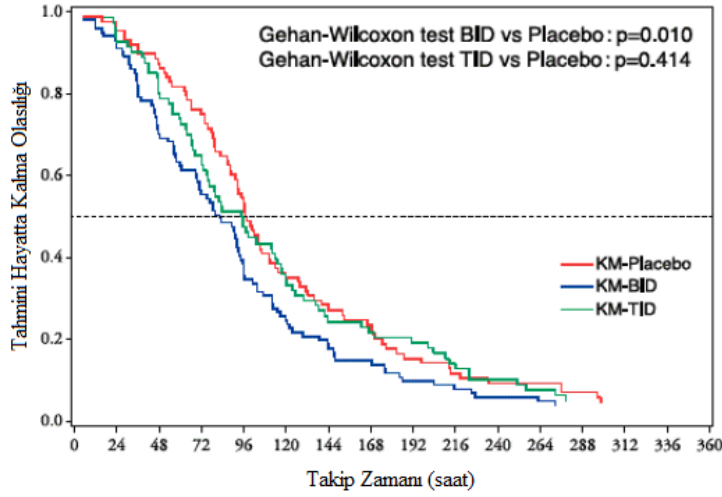
Klinik çalışmalar

Global faz III çalışmasını içeren klinik çalışmalarda, favipiravire dirençli influenza virüslerinin ortaya çıkışı hakkında bilgi elde edilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1 Direnç).

Japon olmayan popülasyon

Tip A ya da tip B influenza hastalarında plasebo kontrollü bir faz I/II çalışma yürütülmüştür (1800 mg / 800 mg BID, 1. günde 1800 mg günde iki kez, ardından 4 gün boyunca 800 mg günde iki kez oral; 2400 mg / 600 mg TID, 1. günde 2400 mg + 600 mg + 600 mg, ardından 4 gün boyunca günde üç kez 600 mg oral. Favipiravir'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde

iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oral”dır). Çalışmanın birincil sonlanım noktası 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek için gereken süredir. Buna göre favipiravir 1800 mg / 800 mg BID (101 hasta) doz rejimi, plaseboya kıyasla (88 hasta), influenza semptomlarında zamanla anlamlı hafifleme sağlamıştır (p=0,01, Gehan-Wilcoxon test). Ancak favipiravir 2400 mg / 600 mg TID (82 hasta) anlamlı fark göstermemiştir (p=0,414, Gehan-Wilcoxon test).

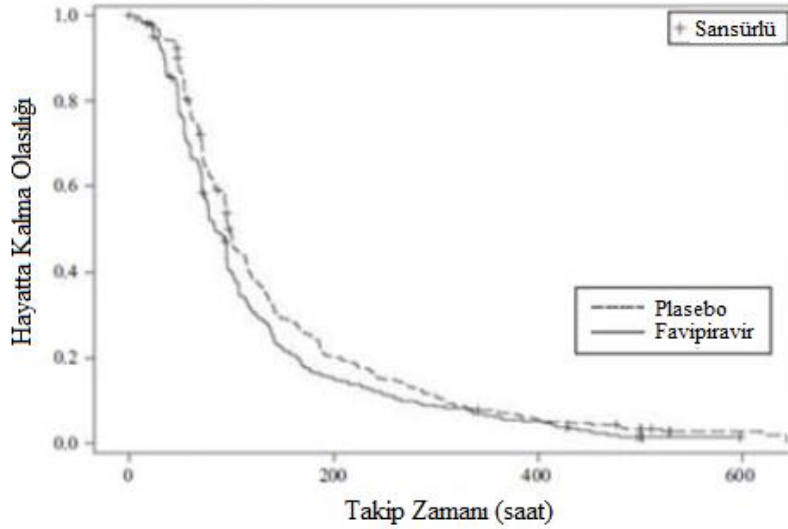


Şekil 1. İnfluenza semptomlarının zamanla hafiflemesi

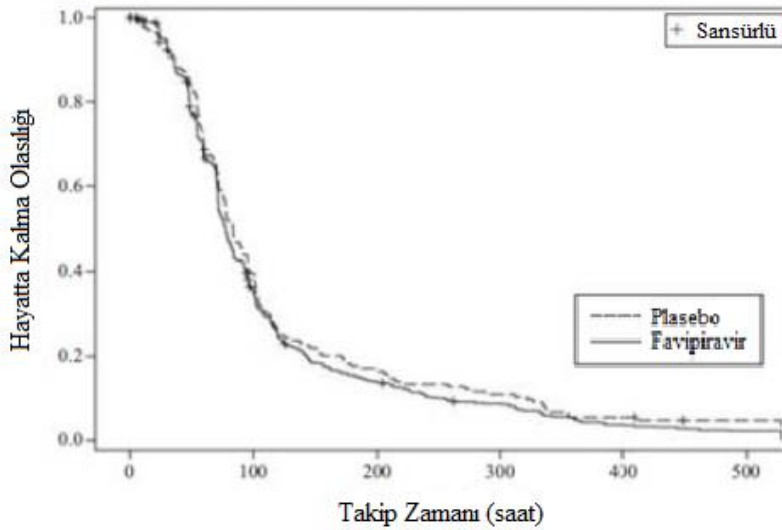
A tipi veya B tipi influenza hastalarında primer sonlanım noktasının primer influenza semptomlarının hafiflediği süre olan plasebo kontrollü iki faz III çalışma yürütülmüştür. (1 gün boyunca günde iki kez 1800 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg favipiravir oral uygulama [1800 mg / 800 mg BID]; Çalışma 1 ve Çalışma 2) Favipiravir'in onaylanmış dozu “1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oral”dır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek için gereken süredir. Hafifleme ise 6 grip semptomunun tamamının ya hiç bulunmadığı ya da hafif olduğu ve ateşin düzeldiği, her ikisinin de en az 21,5 saat devam ettiği koşul olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Birincil analizin sonuçları (Tedaviye alınan (ITT) 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 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 (Peto-Peto-Prentice test) | 0,004 | | 0,303 | |



Şekil 2. Birincil sonlanım noktasına göre Kaplan-Meier tablosu (ITT popülasyonu, Çalışma 1)



Şekil 3. Birincil sonlanım noktasına göre Kaplan-Meier tablosu (ITT popülasyonu, Çalışma 2)

Küresel faz III klinik çalışma (yetişkinler)

A tipi veya B tipi influenza hastalarında (640 hasta [Japonya'dan 467 hasta, Kore'den 55 hasta ve Tayvan'dan 118 hasta]), oseltamivir fosfata (5 gün boyunca günde iki kez 75 mg) karşı favipiravir (dozaj, yetişkinler için onaylanmış dozajdan farklı olarak; 1. gün 1200 mg + 400 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 400 mg. Favipiravir'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oral"dır) ile yapılan global bir faz III klinik çalışma gerçekleştirildi. Primer influenza semptomlarını hafifletmek için medyan süre (% 95 GA. Çalışma ilacına başladıktan sonra 7 primer influenza semptomunu [öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, ateşli hissetme, vücut ağrısı, yorgunluk] hafifletmek için gereken süre. Hafifleme, hasta günlüklerindeki tüm skorların 1 ya da altına düştüğü ve 21,5 saat süreyle değişmediği kayıtlara göre araştırmacı tarafınca puanlanan durum olarak tanımlanmıştır.), favipiravir grubu (377 hasta) için 63,1 saat (55,5;

70,4) ve oseltamivir fosfat grubu (380 hasta) için 51,2 saat (45,9; 57,6) olmuştur. Primer influenza semptomlarının zamanla hafifletilmesi için favipiravir'in oseltamivir fosfata olan risk oranı (% 95 GA) 0,818 (0,707; 0,948) idi ve favipiravir'in etkililiği gösterilmemiştir (p = 0,007, log-rank testi).

Japon olmayan popülasyonda faz II klinik çalışma

A tipi veya B tipi influenza hastalarında plasebo kontrollü, faz II bir çalışma yürütülmüştür (1000 mg / 400 mg günde iki kez: 1 gün boyunca günde iki kez 1000 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 400 mg favipiravir oral uygulaması; 1200 mg / 800 mg günde iki kez: 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg favipiravir oral uygulaması; plasebo, günde iki kez). Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek için gereken süredir. Hafifleme, tüm skorların 1 veya altına düştükten sonra 21,5 saat veya daha uzun süreyle değişmeden kaldığı ve vücut sıcaklığının 20 ila <65 yaş için 38 °C'nin altına ve ≥65 yaş için 37.8 °C'nin altına düştüğü durum olarak tanımlanmıştır. Primer influenza semptomlarını hafifletmek için medyan süre (% 95 GA); 1000 mg / 400 mg günde iki kez grubu (88 hasta) için 100,4 saat (82,4; 119,8), 1200 mg / 800 mg günde iki kez grubu (121 hasta) için 86,5 saat (79,2; 102,1) ve plasebo grubu (124 hasta) için 91,9 saat (70,3; 105,4) olmuştur. Favipiravir grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05, Gehan-Wilcoxon testi; çoklu karşılaştırmalar için genel tip I hata oranını düzenlemek için kullanılır).

5.2 Farmakokinetik 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

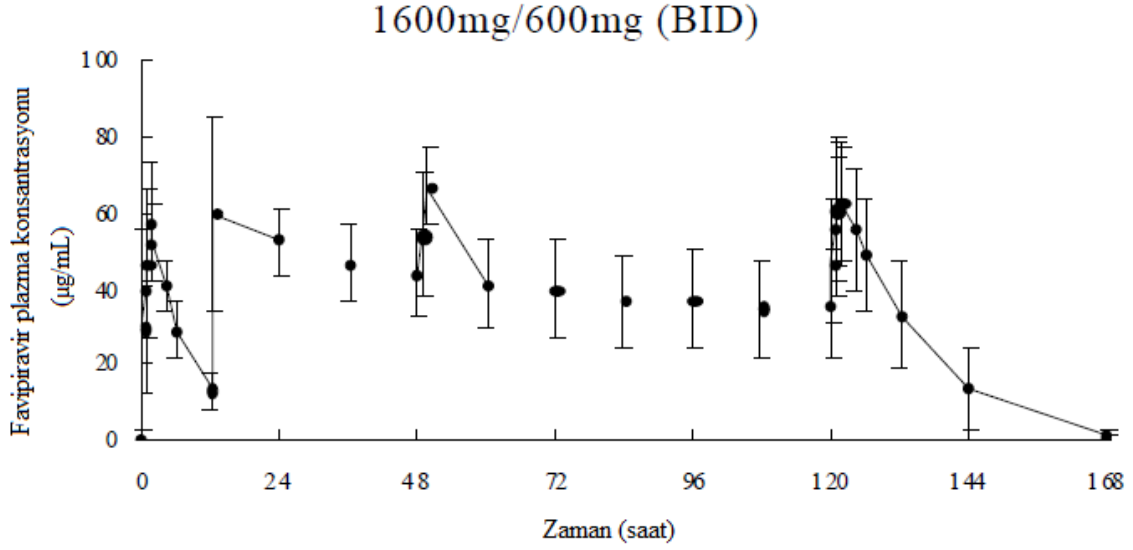
| Doz | | C _{max} ¹ (µg/mL) | EAA ^{1,2} (µg.sa/mL) | T _{max} ³ (sa) | T _{1/2} ⁴ (sa) |
|----------------------------|--------|--|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1600 mg / 600 mg BID | 1. gün | 64,56 (17,2) | 446,09 (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 |

1 Geometrik ortalama (%CV)

2 1. gün: EAA_{0-∞} , 6. gün: EAA_τ

3 Medyan (minimum, maksimum)

4 Ortalama±SS



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 µg.saatt/mL ve 7. günde 1324,09 µg.saatt/mL olmuştur.

** 1. günde 1200 mg + 400 mg, daha sonra 2. ve 6. günlerde günde iki kez 400 mg ve ardından 7. günde günde bir kez 400 mg. Favipiravir'in onaylanmış dozu “1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oraldır”.

Dağılım:

Maymunlara oral tek doz ¹⁴C-favipiravir uygulandığında, dokularda geniş bir şekilde dağılım görülmüştür. Her dokunun radyoaktivitesi, uygulamadan sonra 0,5 saat içinde zirve yapmış ve plazmadaki radyoaktiviteye paralel olarak değişmiştir. Akciğer dokularındaki radyoaktivitenin plazmadakine oranı, uygulamadan sonra 0,5 saat içinde 0,51 olmuş ve enfeksiyon bölgesi olarak kabul edilen solunum dokularına ilaç hızla dağılmıştır. Böbrekte radyoaktivite 2,66 oranı ile plazmadan daha yüksek olmuştur. Kemikler hariç her dokuda radyoaktivite, uygulamadan sonraki 24 saat içinde zirve noktanın ≤% 2,8'ine düşmüştür.

Japon olmayan popülasyona ait sonuçlar

Favipiravir, 20 sağlıklı yetişkin erkek hastaya 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg (1200 mg / 800 mg BID)*** uygulandığında, spermadaki ilacın geometrik ortalama konsantrasyonu 3. günde 18,341 µg/mL ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,053 µg/mL olmuştur. Sperma seviyeleri tedavinin bitiminden sonraki 7 gün içinde tüm hastalarda kantifikasyon sınırının (0,02 µg/mL) altına düşmüştür. Spermada ilaç konsantrasyonunun plazmadakine oranı 3. günde ortalama 0,53 ve tedaviden sonraki ikinci günde ortalama 0,45 olmuştur.

*** Favipiravir'in onaylanmış dozu “1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oraldır”.

Serum protein bağlanma oranı 0,3 ila 30 µg/mL'de %53,4 ila 54,4'tür (*in vitro*, santrifüj ultrafiltrasyon).

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 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 oraldır”.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar:

Favipiravir, hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara (Child-Pugh sınıfı A ve B olan, her bir grupta 6 hasta) 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg (1200 mg / 800 mg)***** doz rejiminde oral olarak uygulandığında, 5. günde C_{max} ve EAA, sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda sırasıyla 1,6 kat ve 1,7 kat; orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda sırasıyla 1,4 kat ve 1,8 kat olmuştur.

Favipiravir şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara (Child-Pugh sınıfı C, 4 hasta) 1 gün boyunca günde iki kez 800 mg ardından 2 gün boyunca günde iki kez 400 mg (800 mg / 400 mg BID)***** doz rejiminde oral olarak uygulandığında, 3. günde C_{max} ve EAA, sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında sırasıyla yaklaşık 2,1 kat ve 6,3 kat olmuştur.

***** Onaylanmış favipiravir dozu, “1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oraldır”.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvan modellerinde terapötik etki

Influenza virüsleri A (H7N9), A (H1N1) pdm09 veya A (H3N2) ile aşıl原因an fare enfeksiyonu modellerinde, 5 günlük oral ≤ 60 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla akciğer dokularında virüs titrlerinde azalma gözlenmiştir. Influenza virüsleri A (H3N2) veya A (H5N1) ile aşıl原因an fare enfeksiyonu modellerinde, 5 günlük oral 30 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla terapötik etki gözlenmiştir. Influenza virüsü A (H3N2) ile aşıl原因an SCID fare enfeksiyon modelinde, terapötik etki, 14 günlük oral 30 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla 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

Kolloidal silikon dioksit

Krospovidon

Sodyum stearil fumarat

Opadry sarı [hipromelloz, titanyum dioksit (E171), polietilen glikol / makrogol, sarı demir oksit (E172)].

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

40 tabletlik şeffaf PVC/PVDC /Aluminyum Folyo ambalajlarda 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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

E-mail: bilgi@neutec.com.tr

7. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2020/148

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ