

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

RAVİRAN 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

Açık sarı renkli, yuvarlak bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yeni veya yeniden ortaya çıkan influenza virüs enfeksiyonları (diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı ya da 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 hastaalrı 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 sıklıkla fizyolojik işlevler azaldığından, RAVİRAN, yaşlı hastalara genel koşulları izlenerek dikkatle uygulanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

RAVİRAN aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir.

- Hamile olduğu bilinen veya hamile olduğundan şüphelenilen kadınlar (Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmiştir Bkz. Bölüm 4.6).
- İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar.
- RAVİRAN çocuklarda 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 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)açıklanmalıdır.

Kullanımdan önce favipiravir kullanımının gerekliliği dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

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.

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 hastalığı ya da gut geçmişi olan hastalarda, hiperürisemili hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kan ürik asit düzeyi artabilir ve semptomlar ağırlaşabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Onaylı dozlar ile favipiravirin etkinlik ve güvenliliğini ölçmek için klinik çalışmalar yapılmamıştır. Onaylı dozaj, influenza virüsü enfeksiyonlu olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir faz I/II klinik çalışmasının sonuçlarına ve yapılan farmakokinetik çalışma sonuçlarına dayanılarak belirlenmiştir. Farmakokinetik çalışmalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma düzeylerinde artış bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 5.2)

Nedensel ilişkisi bilinmemesine rağmen, favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının kullanımının ardından anormal davranış gibi psikonorotik semptomlar bildirilmiştir. Çocukların ve reşit olmayanların tedavisinde, anormal davranışlardan kaynaklanan düşme gibi bir kaza durumunu önlemek için hastalara ve ailelerine, anti-influenza virüs ajanlar ile tedaviye başlandıktan sonra anormal davranışların gelişebileceği ve çocuklar/reşit olmayanlar evde tedavi edildiklerinde en az 2 gün yalnız kalmamaları konusunda düzenleme yapmaları için bilgi verilmelidir. İnfluenza ensefalopatisi ile ilişkili benzer semptomlar bildirilmiş olsa bile yukarıda belirtildiği şekilde bilgilendirme yapılmalıdır.

İnfluenza 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) ve kısmen de ksantin oksidaz (KO) ile metabolize edilir. Favipiravir, AO ve CYP2C8'i inhibe eder, ancak CYP'i indüklemeyiz (Bkz. Bölüm 5.2).

Favipiravir'in aşağıda belirtilen ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır

İlaçlar	Belirtiler, Semptomlar ve Tedavi	Mekanizma ve Risk Faktörleri
Pirazinamid	Günde bir defa 1,5 g Pirazinamid ve günde iki defa 1200 mg/400 mg Favipiravir uygulandığında kan ürik asit seviyesi artar; tek başına pirazinamid verildiğinde kan ürik asit seviyesi 11,6 mg / dL iken Favipiravir ile kombinasyon halinde kullanıldığında 13,9 mg / dL olmuştur.	Renal tübülde ürik asitin yeniden emilmesi daha da artar.
Repaglinid	Repaglinidin kan düzeyi artabilir ve repaglinid'e	CYP2C8'in inhibisyonu kandaki

	bağlı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	repaglinid düzeyini artırır.
Teofilin	Favipiravir'in kan seviyesi artabilir ve Favipiravir'e bağlı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	Ksantin oksidaz (KO) ile etkileşim Favipiravir'in kan seviyesini arttırabilir.
Famsiklovir Sulindak	Bu ilaçların etkililiği azalabilir.	Aldehid oksidaz (AO)'ın Favipiravir ile inhibisyonu, bu ilaçların aktif formlarının kan düzeylerini azaltabilir.

İlaç etkileşimleri:

In vitro: Favipiravir doza ve zamana bağlı bir şekilde geri dönüşü olmayan AO'yu inhibe etmiş ve doza bağlı bir şekilde CYP2C8'i inhibe etmiştir.KO 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 üzerindeki indüktif etkisi gözlenmemiştir.

İlaç-ilaç etkileşimi klinik çalışmalar:

Birlikte uygulanan ilaçların favipiravir'in farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaçlar ve dozları	Favipiravir dozu	n	Dozlama aralığı	Favipiravir için parametre oranı (% 90- CI GA) (Birlikte uygulanan / tek uygulanan)	
				C_{maks}	EAA
Teofilin 1-9. günler günde iki defa 200mg, 10.gün günde bir defa 200mg	6.gün günde iki defa 600 mg, 7-10. günler günde bir defa 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. günler günde iki defa 75mg, 6.Gün günde bir defa 75mg	5. gün günde iki defa 600 mg, 6. gün günde bir defa 600 mg	10	6.gün	0,98 [0,87- 1,10]	1,01 [0,91- 1,11]

1-3. günler günde bir defa raloksifen 60 mg ⁽¹⁾	1. gün günde iki defa 1200mg, 2. gün günde iki defa 800mg, 3. gün günde bir defa 800mg	17	1.gün	1 [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 ve 5. günler günde bir defa 5 mg	1. gün 1200mg / 400mg, 2. ila 4.günler günde iki defa 400mg, 5.gün günde bir defa 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.

Favipiravir'in, birlikte kullanılan ilaçların farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaçlar ve dozları	Favipiravir dozu	n	Dozlama aralığı	Favipiravir için parametre oranı (% 90 CI) (Birlikte uygulanan / tek uygulanan)	
				C _{maks}	EAA
Teofilin 1-9. günler günde iki defa 200 mg, 10.gün günde bir defa 200 mg	6.gün günde iki defa 600mg, 7-10. günler günde bir defa 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 defa 75 mg, 6.gün günde bir defa 75 mg	5. gün günde iki defa 600 mg, 6. gün günde bir defa 600 mg	10	6.gün	1,10 [1,06- 1,15]	1,14 [1,10- 1,18]
Asetaminofen 1 ve 5.günde günde 1 kez 650 mg ⁽¹⁾	1. gün günde iki defa 1200 mg, 2. ile 4. gün günde iki defa 800 mg, 5. günde bir defa 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]
Noretindron / Etinil Estradiol kombinasyonu 1 ila 5. günler günde bir defa 1 mg / 0,035 mg	1. gün günde iki defa 1200 mg, 2. ile 4. gün günde iki defa 800 mg, 5. gün günde bir defa 800 mg	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]
13.gün günde 0,5 mg Repaglinid	1. gün günde iki defa 1200 mg, 2. ile 4. gün günde iki defa 800 mg, 5. gün günde bir defa 800 mg	17	13.gün	1,28 [1,16- 1,41]	1,52 [1,37- 1,68]
Hidralazin 1 ve 5. gün günde bir defa 5 mg	1. gün 1200mg / 400mg, 2. ila 4.günler günde iki defa 400 mg, 5.gün günde bir defa 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) Japonya olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

(2) Noretindron

(3) Etinilestradiol

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyona 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)

Favipiravir çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda uygulanırken, tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalı ve negatif gebelik test sonucu doğrulanmalıdır. Hastaya riskler tam olarak açıklanmalı ve tedavi sonunda ve sonrasında 7 gün boyunca partneriyle birlikte en etkili doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması gerektiği iyice açıklanmalıdır. Tedavi sırasında hamilelikten şüpheleniliyorsa, tedavi derhal bırakılmalı ve hasta, bir doktora danışmalıdır.

Gebelik dönemi

RAVİRAN, hamile olduğu bilinen veya şüphelenilen kadınlara uygulanmamalıdır.

Hayvan çalışmalarında klinik maruziyete benzer veya daha düşük maruziyet düzeylerinde erken embriyonik ölümler (sıçanlar) ve teratojenite (maymun, fare, sıçan ve tavşanlar) gözlenmiştir. (Bkz.Bölüm 5.3)

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

Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

RAVİRAN, laktasyon döneminde uygulandığında emzirme durdurulmalıdır (Favipiravirin ana metaboliti olan hidrosillenmiş formunun anne sütüne geçtiği bulunmuştur).

Üreme yeteneği/ Fertilite

Favipiravir sperm içerisinde dağılır. İlaç erkek hastalara uygulandığında tüm riskler açıklanmalı ve tedavi sırasında ve tedavi sonlandıktan 7 gün sonrasına kadar cinsel ilişkide en etkili doğum kontrol metotlarının kullanılması gerektiği konusunda derinlemesine bilgi verilmelidir. (erkekler kondom kullanılmalıdır.)

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. (Bkz. Bölüm 5.3)

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, RAVİRAN'ın içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Favipiravir hiçbir zaman onaylanmış dozaj ile verilmemiştir. Japonya'da yapılan klinik çalışmalarda 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 yükselmesi, 24 hastada (% 4,79) ishal, 9 hastada (% 1,80) nötrofil sayısında azalma, 9 hastada (%1,80) AST (GOT) artışı, 8 olguda (% 1,60) ALT (GPT) artışı gözlemlenmiştir.

1) Klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar (benzer ilaçlar)

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 bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Zatürre

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Hemorajik kolit

Hepatobilyer 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 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 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 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

Hepatobilyer 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 reaksiyonların 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 (TUFAM)'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 bulunmamaktadır. 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 hücre içinde ribosil trifosfat formuna (favipiravir RTP) metabolize olduğu ve favipiravir RTP'nin de influenza viral replikasyonunda bulunan RNA polimerazını seçici olarak inhibe ettiği düşünülmektedir. İnsan DNA polimeraz α , β ve γ 'e karşı aktivitesi ile ilgili olarak, favipiravir RTP (1000 $\mu\text{mol/L}$), α üzerine inhibitör etki göstermemiş, β üzerine %9,1 – 13,5 ve γ üzerine %11,7 – 41,2 inhibitör etki göstermiştir. İnsan RNA polimeraz II üzerine favipiravir RTP'nin inhibitör konsantrasyonu (IC_{50}), 905 $\mu\text{mol/L}$ 'dir.

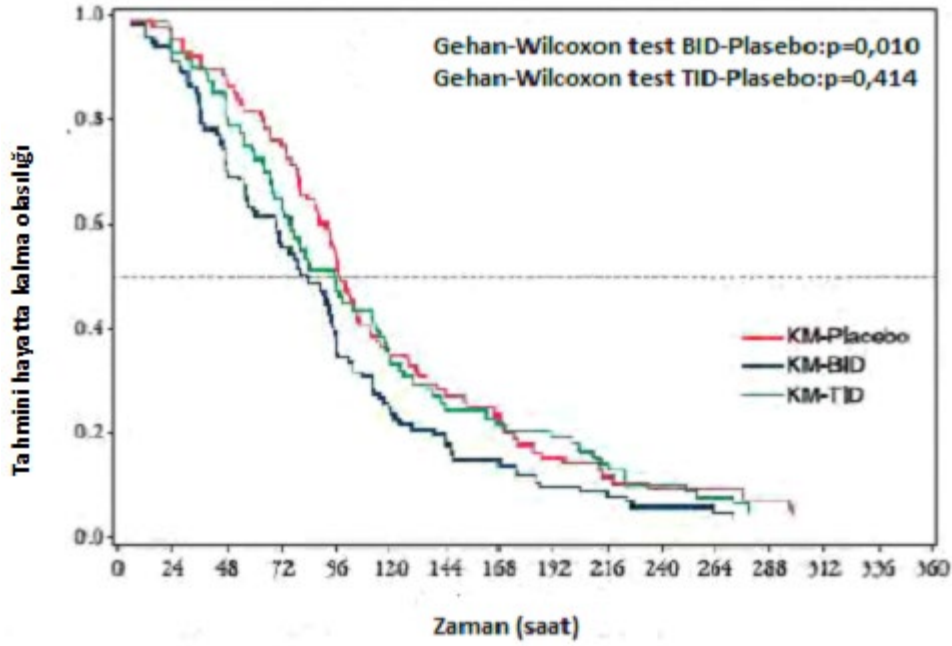
Direnç:

Favipiravire karşı tip A influenza virüsünün duyarlılığında değişiklik, favipiravir varlığında 30 pasajdan sonra görülmemiştir ve dirençli virüsler seçilmemiştir. Global faz III çalışmaları dahil klinik çalışmalarda favipiravir'e dirençli virüslerin belirdiğine dair bilgi elde edilmemiştir.

Klinik çalışmalar:

Japonya dışında yapılan klinik çalışma sonuçları:

A tipi veya B tipi influenza hastalarında plasebo kontrollü bir faz I / II çalışması yapılmıştır (1800 mg / 800 mg BID, 1 gün boyunca günde iki defa favipiravir 1800 mg oral uygulama, ardından 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg; 2400 mg / 600 mg TID, 1 gün boyunca 2400 mg + 600 mg + 600 mg favipiravir oral uygulaması, ardından 4 gün boyunca günde üç defa 600 mg)*. Primer son nokta** ile ilgili olarak, favipiravir 1800 mg / 800 mg BID (101 hasta), influenza semptomlarının hafifletilmesi için plaseboya (88 hasta) kıyasla önemli bir zaman farkı gösterir (p = 0.01, Gehan-Wilcoxon testi), ancak favipiravir 2400 mg / 600 mg TID (82 hasta) anlamlı fark gösterememiştir (p = 0.414, Gehan-Wilcoxon testi).



Şekil 1. İnfluenza semptomlarının hafifleme zamanı

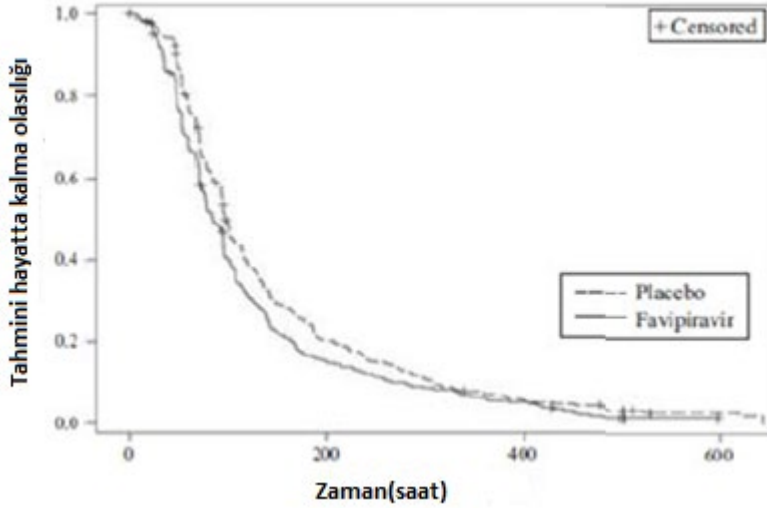
* Favipiravirin onaylanmış dozu, 1 gün boyunca günde iki defa oral olarak 1600 mg, takiben 4 gün boyunca günde iki defa oral olarak 600 mg'dır.

** 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları, genel ağrılar, yorgunluk [yorgunluk] ve vücut sıcaklığı) hafifletmek için gereken süre.

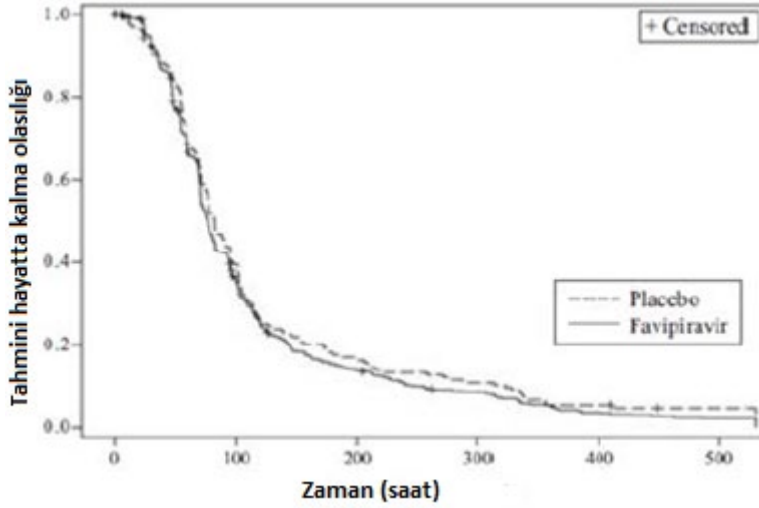
A tipi veya B tipi influenza hastalarında iki plasebo kontrollü faz III çalışması (1 gün boyunca günde iki defa favipiravir 1800 mg oral uygulama, ardından birincil sonlanım noktası ile 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg [1800 mg / 800 mg BID]* primer influenza semptomlarını** hafifletmek için gerekli (Çalışma 1 ve Çalışma 2) sonuçlar aşağıdaki gibidir.

Primer analiz sonuçları (ITTI Popülasyonu)

	Çalışma 1		Çalışma 2	
	Favipiravir (N=301)	Plasebo (N=322)	Favipiravir (N=301)	Plasebo (N=322)
Vaka sayısı	288	306	505	163
Ortalama [% 95 CI] (saatler)	84,2 [77,1, 95,7]	98,6 [94,6, 107,1]	77,8 [72,3, 82,5]	83,9 [76, 95,5]
p-değeri	0.004		0.303	



Şekil 2. Primer uç noktaya göre Kaplan-Meier Grafiği (ITTI, Çalışma 1)



Şekil 3. Primer uç noktaya göre Kaplan-Meier Grafiği (ITTI, Çalışma 2)

* Favipiravirin onaylanmış dozu, 1 gün boyunca günde iki defa oral olarak 1600 mg, takiben 4 gün boyunca günde iki defa oral olarak 600 mg'dır.

** 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları, genel ağrılar, yorgunluk [yorgunluk] ve vücut sıcaklığının çözülmesi) hafifletmek için gereken süre. Hafifletme, 6 influenza semptomunun tamamının ya hiç bulunmadığı ya da hafif olduğu ve ateşin düzeldiği, her ikisinin de en az 21,5 saat devam ettiği belirtildi.

Global Faz III Klinik Çalışmalar (Yetişkinler)

Tip A veya tip B influenza hastalarında (640 hasta [467 hasta Japonya'da, Kore'de 55 hasta, Tayvan'da 118 hasta]) oseltamivir fosfata (5 gün boyunca günde iki defa 75 mg) karşı favipiravir (dozaj yetişkinler için onaylanmış dozajdan farklı) üzerine global bir faz klinik çalışması yapılmıştır. Primer influenza semptomlarını* hafifletmek için ortalama süre (% 95 CI), 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). Primer influenza semptomlarının hafifletilmesi için favipiravir'in

oseltamivir fosfata olan risk oranı (% 95 CI) 0,181 (0,707- 0,948) ve favipiravir'in etkinliği gösterilmemiştir (p = 0,007, log-rank testi).

* Çalışma ilaç kullanımının başlamasından sonra (tüm semptomların skorlandığı zaman noktası) 7 primer influenza semptomunu hafifletmek (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, ateşli hissetme, vücut ağrıları ve ağrıları, yorgunluk [yorgunluk]) için gereken süre (tüm semptomların 1 veya daha düşük puanlandığı zaman noktası). "Hafifletme", hasta günlüğünün kaydına dayanarak araştırmacı tarafından derecelendirilen tüm puanların, tüm puanların 1 veya altına düşmesinden sonra 21,5 saat veya daha uzun süre değişmeden kaldığı durum olarak tanımlanır.

Japon olmayanlarda Faz II Klinik Çalışmalar (Yetişkinler)

Plasebo kontrollü A veya B tipi influenza (1000 mg / 400 mg BID, 1 gün boyunca günde iki defa 1000 mg favipiravir oral uygulama ile 4 gün boyunca günde iki defa 400 mg; / 800 mg BID, 1 gün boyunca günde iki defa 1200 mg favipiravir oral uygulamasının ardından 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg; plasebo, günde iki defa)* gerçekleştirilmiştir. Primer influenza semptomlarını hafifletmek için ortalama süre (% 95 CI) 1000 mg / 400 mg BID grubu (88 hasta) için 100.4 saat (82.4, 119.8) 1200 mg / 800 mg BID grubu (86.2 saat (79.2, 102.1) (124 hasta). Favipiravir grubu ve 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 bir basamak düşürme yaklaşımı kullanıldı).

* Çalışma ilaç kullanımının başlamasından sonra (tüm semptomların skorlandığı zaman noktası) 6 primer influenza semptomunu hafifletmek (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve ağrıları, yorgunluk [yorgunluk] ve vücut sıcaklığı) için gereken süre). "Hafifletme", hasta günlüğünün kaydına dayanarak araştırmacı tarafından derecelendirilen tüm puanların, tüm puanların ve sıcaklığın 1 veya altına düşmesinden sonra 21,5 saat veya daha uzun süre değişmeden kaldığı ve sıcaklığın 20-65 yaş arasında 38°C altına ve 65 yaşın üzerindeki hastalarda 37,8°C altına düştüğü durum olarak tanımlanır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Aşağıda tabloda belirtildiği üzere, 8 sağlıklı yetişkinde 1 gün boyunca günde 2 defa 1600 mg, daha sonra 4 gün boyunca günde 2 defa 600 mg, ardından 1 gün boyunca günde 1 defa 600 mg (1600 mg/ 600 mg BID) oral uygulamadan sonra favipiravir'in farmakokinetik parametreleri belirlenmiştir.

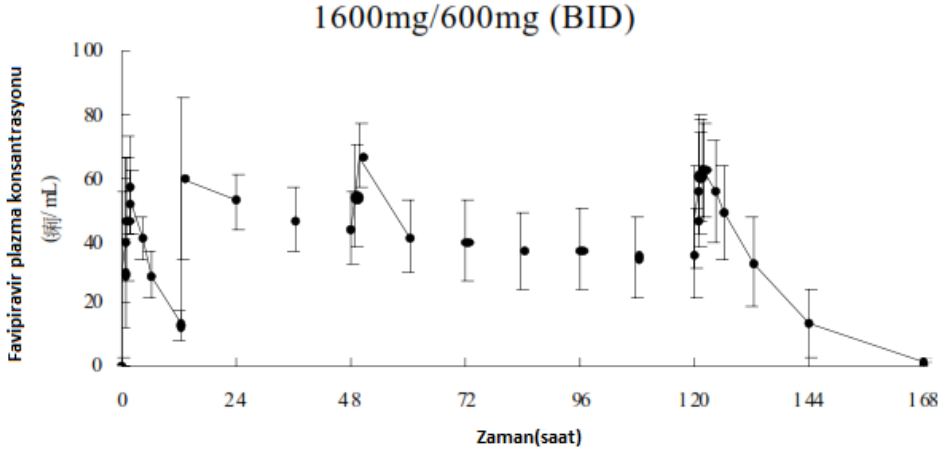
Dozaj		C _{maks} (µg/mL) ¹	EAA(µg·s/mL) ^{1,2}	T _{maks} (s) ³	T _{1/2} ⁴ (s)
1600 mg/ 600 mg BID	1.Gün	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75- 4)	4,8±1,1
	6.Gün	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75- 2)	5,6±2,3

1 Geometrik ortalama(%CV)

2 Gün 1: EAA 0-∞, Gün 6:EAA 0-t

3 Medyan (min,maks)

4 ortalama±SS



Şekil 4. Favipiravir'in plazma konsantrasyonunun zaman akışı (ortalama \pm SD)

AO (aldehid oksidaz) aktivitesi az görünen sağlıklı bir yetişkine 7 gün boyunca favipiravirin çoklu oral uygulamasını takiben, değişmemiş *ilacın tahmini EAA değeri 1. günde 1452,73 $\mu\text{g}\cdot\text{hr} / \text{mL}$ ve 7. günde 1324,09 $\mu\text{g}\cdot\text{hr} / \text{mL}$ 'dir.

*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'dir.

Dağılım

Japon olmayanlarda sonuçlar;

Favipiravir 20 sağlıklı yetişkin erkek deneğe 1 gün boyunca günde iki defa 1200 mg ve ardından 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg (1200 mg / 800 mg BID) oral yoldan uygulandığında, semedeki ilacın geometrik ortalama konsantrasyonu 18.341 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 3. günde ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,053 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Sperm seviyeleri tedavinin bitiminden sonraki 7 gün içinde tüm deneklerde nicelik sınırının (0,02 $\mu\text{g} / \text{mL}$) altına düştü. Spermada ilaç konsantrasyonunun plazmadakine ortalama oranı 3. günde 0,53 ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,45'dir.

Serum protein bağlanma oranı 0,3 ila 30 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 'de %53,4 ila 54,4 (*in vitro*, santrifüj ultrafiltrasyon).

Hayvan deneylerinde;

Maymunlara oral olarak tek bir ^{14}C -favipiravir dozu verildiğinde, dokularda geniş bir şekilde dağılmıştır. Her dokunun radyoaktivitesi, uygulamadan 0,5 saat sonra zirve yaptı ve plazmada radyoaktiviteye paralel olarak değiştirdiği görülmüştür. Akciğer dokularındaki radyoaktivitenin, plazmadakine oranı uygulamadan 0,5 saat sonra 0,51'dir ve ilaç hızla enfeksiyon bölgesi olarak kabul edilen solunum dokularına dağılmıştır. Böbrek radyoaktivitesi 2,66 oranıyla plazmadan daha yüksektir. Kemikler hariç her dokudaki radyoaktivite, uygulamadan sonraki 24 saat içinde zirvenin % 2,8'ine düşmüştür.

Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmemiş, çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) ile metabolize edilmiş ve kısmen ksantin oksidaz (XO) ile hidrosillenmiş bir formda metabolize edilmiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı çalışmalarda, hidrosilat oluşumu 3,98 ila 47,6 pmol / mg protein / dakika arasında değişmekte ve AO aktivitesinin maksimum 12 defa bireysel olarak değişmesi gerçekleşmiştir. Hidrosilatlı formdan başka bir metabolit olarak insan plazması ve idrarında bir glukuronat konjugatı gözlenmiştir.

Eliminasyon:

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

** 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 60 mg oraldır”.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Hepatik olan hastalarda AST (GOT) ve ALT (GPT) seviyesini yükseltebileceğinden dolayı hastalar yakından izlenmelidir. Favipiravir, hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh sınıflaması A ve B, her biri 6 hasta) 1 gün boyunca günde iki defa 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg (1200 mg / 800 mg) hastalara oral olarak uygulandığında sağlıklı yetişkin deneklerle karşılaştırıldığında, 5. günde C_{maks} ve EAA 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 (Child-Pugh sınıflaması C, 4 denek) 1 gün boyunca günde iki defa 800 mg ardından 2 gün boyunca günde iki defa 400 mg (800 mg / 400 mg BID) oral yoldan verildiğinde, sağlıklı yetişkin denekler, 3. günde C_{maks} ve EAA 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

İnfluenza virüsleri A (H7N9), A (H1N1), pdm09 veya A (H3N2) ile aşılanan fare enfeksiyonu modellerinde, 5 günlük oral ≤60 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla akciğer dokularında virüs titrelerinde azalma gözlenmiştir.

İnfluenza virüsleri A (H3N2) veya A (H5N1) ile aşılanan fare enfeksiyonu modellerinde, 5 günlük oral 30 g/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla terapötik etki gözlenmiştir.

İnfluenza virüsü A (H3N2) ile aşılanan SCID fare enfeksiyon modelinde, terapötik etki, 14 günlük oral 30 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla gözlenmiştir.

Hayvan çalışmalarında klinik maruziyete benzer veya daha düşük maruziyet düzeylerinde erken embriyonik ölümler (sıçanlar) teratojenite (maymun, fare, sıçan ve tavşanlar) 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, 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K-17
Kolloidal Silikon Dioksit
Hidroksipropil Selüloz
Krospovidon
Sodyum Stearil Fumarat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

9 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

40 film kaplı tablet içeren PVC/PE/PVDC/Aluminyum blister 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 Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23
Bağcılar/İstanbul
Tel: 0212 410 39 50
Faks: 0212 447 61 68

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2020/161

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:16.07.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ