

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

LOQULAR 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 200 mg favipiravir içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

Yuvarlak, sarı renkli, çentiksiz, bikonveks film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde doz aşağıdaki şekilde verilir:

- 1. gün: sabah 1600 mg (8 tablet) ve akşam 1600 mg (8 tablet) olmak üzere günde iki kez
- 2-5. günler: sabah 600 mg (3 tablet) ve akşam 600 mg (3 tablet) olmak üzere günde iki kez verilir.

Kullanım süresi 5 gündür.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanım içindir. Aç veya tok karnına alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde kullanımı konusunda veri mevcut değildir. Ancak gut hastaları ya da gut öyküsü olan hastalarda ve hiperürisemili hastalarda (kan ürik asit seviyesi artabilir ve semptomlar ağırlaşabilir) dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde favipiravir plazma düzeylerinde artış gözleendiğinden dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Favipiravir çocuklarda denenmemiştir. Pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmesi sebebiyle gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlarda favipiravir kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.6).
- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara favipiravir uygulamadan önce negatif gebelik testi onaylanmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince 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 girmemesi konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

- LOQUALAR ile tedaviye başlamadan önce etkililiği ve riskleri (fetusa maruziyet sonucu riskler de dahil olmak üzere) hastalara ve aile bireylerine anlatılmalıdır.
- 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. Advers olaylar ve klinik çalışma sonuçlarına ilişkin bilgiler onaylanan dozdan daha düşük dozlarla yürütülen Japon klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

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 deniz aşırı çalışmalardan elde edilen farmakokinetik verilere dayanılarak tahmin edilmiştir. Japonya dışında yapılan farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma seviyesinin arttığı bildirilmiştir (Bknz. Bölüm 5.2).

Gut hastaları ya da gut öyküsü olan hastalarda ve hiperürisemili hastalarda kan ürik asit seviyesi artabilir ve semptomlar ağırlaşabilir. Bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. 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 virüs enfeksiyonları bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olabilir veya influenza benzeri semptomlarla karışabilir. Bakteriyel enfeksiyon mevcudiyetinde veya şüphesi durumunda, anti-bakteriyel ajanların verilmesi gibi uygun önlemler alınmalıdır.

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.

İlaçlar	Belirtiler, Semptomlar ve Tedavi	Mekanizma ve Risk Faktörleri
Pirazinamid	Kanda ürik asit düzeylerinde yükselme gözlenir. Günde tek doz 1,5 g pirazinamid ve 1200mg/400 mg favipiravir verildiğinde kan ürik asit düzeyi 13,9 mg/dL iken, pirazinamid tek başına verildiğinde 11,6 mg/dL idi.	Ürik asitin renal tübüllerde reabsorpsiyonu aditif olarak artmaktadır.
Repaglinid	Kanda repaglinid düzeyleri artabilir ve repaglinide bağlı advers etkiler gözlenebilir.	CYP2C8'in inhibisyonu kandaki repaglinid seviyesini artırır.
Teofilin	Favipiravir kan düzeylerinde artış olabilir ve favipiravir'e bağlı advers etkilerde artış olabilir.	Ksantin oksidaz ile etkileşim sonucu kan favipiravir düzeyleri yükselebilir.
Famsiklovir, Sulindak	Bu ilaçların etkililiği azalabilir	Favipiravir ile ksantin oksidaz inhibisyonu, famsiklovir ve sulindak'ın kan düzeylerinde azalmaya yol açabilir

Favipiravir, in vitro olarak, doza ve zamana bağılı bir şekilde AO'yu geri dönüşümsüz olarak inhibe etmiş ve doza bağılı 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-İlaç Etkileşimi Klinik Çalışmalar:

Birlikte uygulanan ilaçların favipiravirin farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozu	Favipiravir dozu	n	Dozlama zamanı	Favipiravir için parametre oranı (%90 CI) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)	
				C _{maks}	AUC
Teofilin, 1-9 günde, günde iki kez 200 mg 10. günde günde bir kez 200mg	6.gün güne iki kez 600 mg, 7 ila 10. 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, 6. günde günde bir defa 75mg	5.gün 600 mg günde iki kez, 6.gün günde bir kez 600mg	10	6. gün	0,98 [0,87, 1,10]	1,01 [0,91, 1,11]
Raloksifen 1 -3 günde günde bir kez 60 mg ¹	1.gün'de günde iki kez 1200 mg, 2.gün iki kez 800mg, 3.gün 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 iki kez 400mg 5. günde 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 (0,94-1,12)

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)	
				C _{maks}	AUC
Teofilin, 1-9 günde, günde iki kez 200mg 10. günde günde bir kez 200 mg	6.gün günde iki kez 600 mg, 7 ila 10. 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 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 1-5 günde, günde bir kez 1mg/0.035mg ¹	1. gün günde iki kez 1200 mg 2-4 gün günde iki kez 800mg, 5. gün, günde bir kez 800mg	25	12. gün ²	1,23 [1,16-1,3]	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 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, günde iki kez 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir klinik etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde LOQULAR verildiğinde, emzirmeye ara verilmelidir. LOQULAR'ın majör metaboliti hidrosile formu anne sütünde bulunmuştur.

Üreme yeteneği / Fertilite

Favipiravir sperm içerisinde dağılır. Bu tıbbi ürün erkek hastalara uygulanırken tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun (erkekler kondom kullanılmalıdır) 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

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ 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).

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

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

Hepatobiliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Hepatit fulminan, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz (TEN), okülomukokutanoz 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, orofarenjeal 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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (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

LOQULAR 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 $\mu\text{mol/l}$) 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 $\mu\text{mol/l}$ 'dir.

In vitro antiviral aktivite:

Favipiravir tip A ve tip B influenza virüs laboratuvar suşlarına 0,014-0,55 $\mu\text{g/ml}$ EC₅₀ değerlerinde antiviral aktivite göstermiştir.

Adamantanlara (amantadin, rimantadin), oseltamivire veya zanamivire dirençli suşlar da dahil olmak üzere mevsimsel tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC₅₀ değerleri sırasıyla 0,03-0,94 ve 0,09-0,83 $\mu\text{g/ml}$ idi.

Yüksek patojenik suşları da (H5N1 ve H7N9) kapsayacak şekilde domuz orijinli ve kuş orijinli tip A influenza virüslerine (adamantan, oseltamivir veya zanamivire dirençli suşlar dahil olmak üzere) karşı EC₅₀ değerleri 0,06- 3,53 $\mu\text{g/ml}$ idi.

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

Direnç:

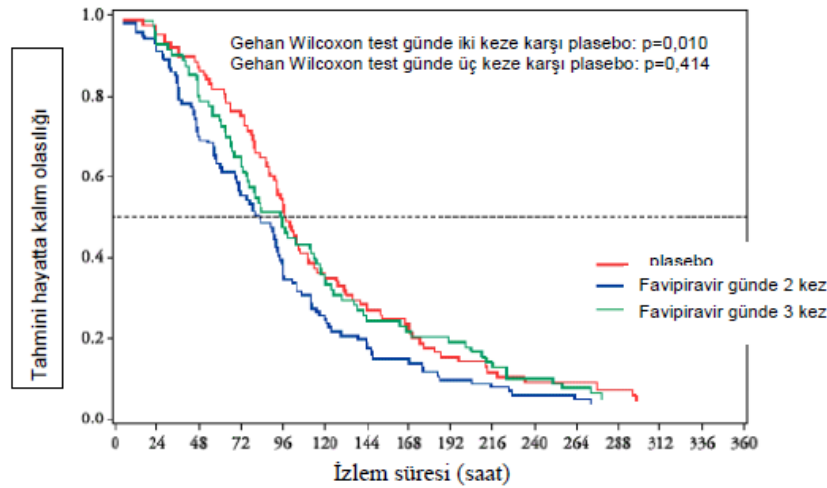
Favipiravir varlığında 30 pasajdan sonra A tipi influenza virüslerinin favipiravire duyarlılığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiş ve dirençli virüs seçilmemiştir. Global faz III çalışması da dahil olmak üzere klinik çalışmalarda favipiravir dirençli influenza virüsleri oluşması ile ilgili bilgi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

Klinik Çalışmalar:

Japon olmayan kişilerde yapılan çalışmalar

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

Şekil 1: İnfluenza semptomlarının hafiflemesine kadar geçen süre



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

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

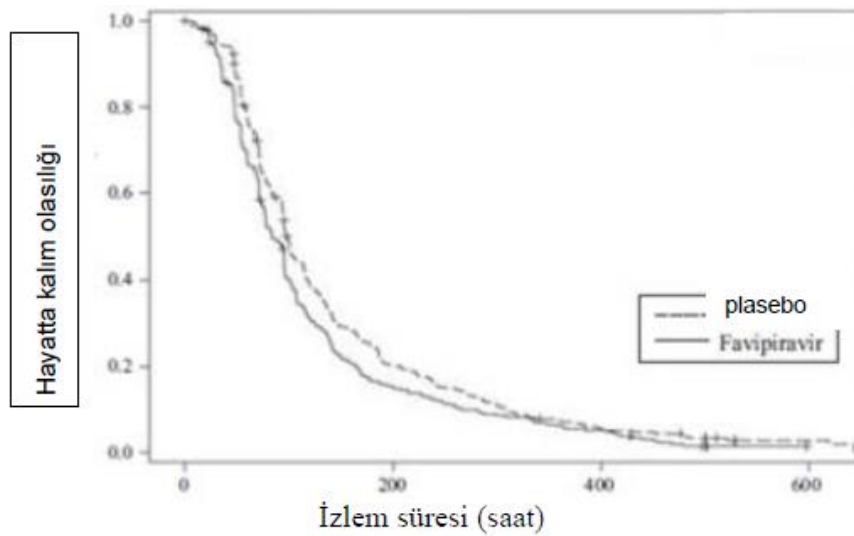
A tipi veya B tipi influenza hastalarında primer sonlanım noktasının primer influenza semptomlarının hafiflediği süre olan plasebo kontrollü iki faz III çalışma yürütülmüştür. (1 gün boyunca günde iki kez 1800 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg favipiravir oral uygulama [1800 mg /800 mg 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.

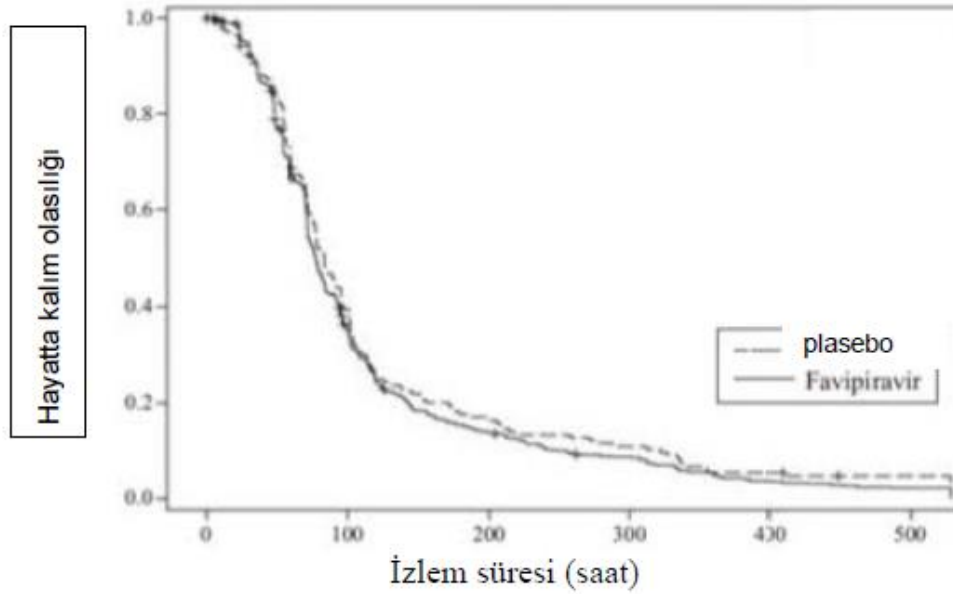
Birincil analizin sonuçları (Tedaviye alınan (ITT) popülasyon)

	Çalışma I		Çalışma II	
	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: Primer değerlendirme kriterinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmesi (ITT popülasyon, Çalışma 1)



Şekil 3: Primer değerlendirme kriterinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmesi (ITT popülasyon, Çalışma 2)



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

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

Global faz III klinik çalışması

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

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

**Çalışma ilacını almayı takiben 7 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nazal konjesyon, kendini ateşli hissetme, kas ağrısı, yorgunluk) hafifletmek için geçen süre (tüm semptomların 1 veya daha aşağısında olduğu zaman). Hafifleme, hekim tarafından

işaretlenen hastanın günlüğündeki tüm skorların 1 veya altında olmasını takiben 21,5 saat boyunca değişmeden kalması olarak tanımlanmıştır.

Japon olmayanlarda yürütülen faz II klinik çalışması

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

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

**6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nazal konjesyon, kas ağrısı, yorgunluk) ve vücut ısısını azaltmak için geçen süre. Hafifleme, tüm skorların 1 veya altında ve vücut ısısı 20-65 yaş kişilerde <38,0C ve 65 yaş ve üzeri kişilerde <37,80C olmasını takiben 21,5 saat boyunca değişmeden kalması olarak tanımlanmıştır.

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.

Dozaj		C _{maks} (mcg/ml) ¹	AUC (mcg·saat/ml) ^{1,2}	T _{maks} (saat) ³	T _{1/2} (saat) ⁴
1600 mg/600 mg günde 2 kez	1.gün	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75-4)	4,8±1,1
	6.gün	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75-2)	5,6±2,3

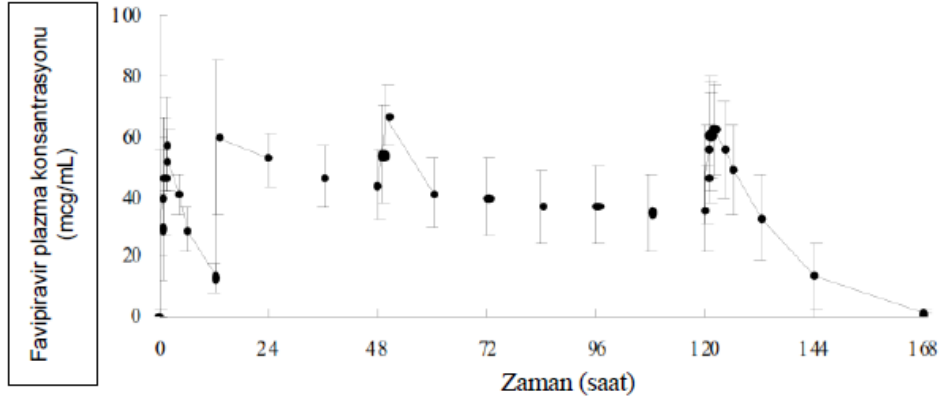
¹ Geometrik ortalama (%CV)

² Gün 1: EAA0-∞ , Gün 6: EAA0-t

³ Medyan (min, maks)

⁴ Ortalama±SS

Şekil 4: Favipiravir'in plazma konsantrasyon zaman çizelgesi (ort±SS)



Aldehid oksidaz aktivitesi az olan sağlıklı bir erişkinine çoklu favipiravir oral uygulamasını takiben değişmeyen ilacın EAA değeri 1.gün 1452,73 µg.saat/mL ve 7.günde 1324,09 µg.saat/mL idi*.

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

Dağılım:

Japon olmayanlarda sonuçlar

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

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

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

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

Hayvan verileri:

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

Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (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**Böbrek yetmezliği:**

Veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

Jüvenil köpeklerde (8 haftalık) yapılan 1 aylık çalışmada letal dozdan daha düşük dozda (60 mg/kg/gün) verilmesinden 20 gün sonra ölüm vakaları gözlenmiştir. Jüvenil hayvanlarda (6 günlük ratlar ve 8 haftalık köpeklerde) anormal yürüyüş, iskelet sistemi 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) spermlerinde anormal bulgular bildirilmiştir. Uygulama sonlandırıldıktan sonra iyileşme veya iyileşmeye eğilim gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K30

Hidroksi propil selüloz, L-HPC (LH 21)

Krospovidon

Kolloidal silikondioksit

Sodyum stearil fumarat

Opadry yellow 02F22025 (hipromelloz (E464), titanyum dioksit (E171), makrogol 6000, demir oksit sarı (E172), talk)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde Alu/Alu–Al blister ambalajda 40 film kaplı tablet, kullanma talimatı ile birlikte 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2020/199

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ