

KISA ÜRÜN B LG S

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sa layacaktır. Sa lık mesle i mensuplarının üpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

RAV RAN 200 mg film kaplı tablet

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

Favipiravir 200 mg

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

Film kaplı tablet

Açık sarı renkli, yuvarlak bikonveks tabletler.

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2.Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Eri kinlerde doz a a ıdaki ekilde verilir:

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

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

Kullanım süresi 5 gündür.

Uygulama ekli:

Oral uygulanır.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Karaci er yetmezli i:

Farmakokinetik çalı mada karaci er fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma seviyesinde artı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezli i:

Böbrek yetmezli inde kullanımı konusunda veri mevcut değildir. Ancak gut hastaalrı ya da gut

öyküsü olan hastalarda ve hiperürisemili hastalarda (kan ürik asit seviyesi artabilir ve semptomlarla artabilir) dikkatli kullanılmalıdır.(Bkz.Bölüm 4.4)

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir. Favipiravir çocuklarda denenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda sıklıkla fizyolojik değişiklikler azaldığından, RAV RAN, yaşlı hastalara genel kulları izlenerek dikkatle uygulanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

RAV RAN aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir.

- Hamile olduğu bilinen veya hamile olduğundan şüphelenilen kadınlar (Hayvan çalışmaları erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmiştir Bkz. Bölüm 4.6).
- İlacın herhangi bir bileşenine karşı alerjik duyarlılık öyküsü olan hastalar.
- RAV RAN çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hayvan çalışmaları 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 de bulunur. Bu tıbbi ürün erkek hastalara uygulanırken tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun (erkekler kondom kullanmalıdır) kullanılması ve tüm riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir.Ayrıca gebe kadınlar ile cinsel ilişkiye 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 çalışmaları 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 çalışmaları 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 semptomlarla ilişkilendirilebilir (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 çalışmaları sonuçlarına dayanılarak belirlenmiştir. Farmakokinetik çalışmalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma düzeylerinde artış bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 5.2)

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

Influenza enfeksiyonu bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olabilir veya influenza benzeri semptomlarla karıştırılabilir. Bakteriyel enfeksiyon durumunda veya bakteriyel enfeksiyon olduğundanüpheleniliyorsa, anti-bakteriyel ajanların uygulanması gibi uygun önlemler alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim özellikleri

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 uygulandı ında kan ürik asit seviyesi artar; tek başına pirazinamid verildi ında kan ürik asit seviyesi 11,6 mg / dL iken Favipiravir ile kombinasyon halinde kullanıldı ında 13,9 mg / dL oldu tur.	Renal tübülde ürik asitin yeniden emilmesi daha da artar.
Repaglinid	Repaglinidin kan düzeyi artabilir ve repaglinid'e	CYP2C8'in inhibisyonu kandaki

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

İlaç etkile imleri:

In vitro: Favipiravir doza ve zamana ba lı bir ekilde geri dönü ü olmayan AO'yu inhibe etmi ve doza ba lı bir ekilde CYP2C8'i inhibe etmi tir.KO için inhibitör aktivite yoktur ve CYP1A2,2C9,2C19,2D6,2E1 ve 3A4 için zayıf inhibitör aktivite vardır. Hidroksillenmi metabolit CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'e zayıf inhibitör aktivite göstermi tir. Favipiravirin CYP üzerindeki indüktif etkisi gözlenmemi tir.

İlaç-ilaç etkile imi klinik çalı malar:

Birlikte uygulanan ilaçların favipiravir'in farmakokineti i üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaçlar ve dozları	Favipiravir dozu	n	Dozlama aralı ı	Favipiravir için parametre oranı (% 90-Çİ 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 farmakokineti i üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaçlar ve dozları	Favipiravir dozu	n	Dozlama aralı ı	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. ile 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 ili kin ek bilgiler:

Özel popülasyona ili kin herhangi bir etkile im çalı ması yapılmamı tır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ili kin herhangi bir etkile im çalı ması yapılmamı tır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Gebelik durumunda veya gebelik üphesi olan kadınlarda uygulanmaz.

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)

Favipiravir çocuk do urma potansiyeli olan kadınlarda uygulanırken, tedaviye ba lamadan önce gebelik testi yapılmalı ve negatif gebelik test sonucu do rulanmalıdır. Hastaya riskler tam olarak açıklanmalı ve tedavi sonunda ve sonrasında 7 gün boyunca partneriyle birlikte en etkili do um kontrol yöntemlerinin kullanması gerekti i iyice açıklanmalıdır. Tedavi sırasında hamilelikten üpheleniliyorsa, tedavi derhal bırakılmalı ve hasta, bir doktora danı malıdır.

Gebelik dönemi

RAV RAN, hamile oldu u bilinen veya üphelenilen kadınlara uygulanmamalıdır.

Hayvan çalı malarında klinik maruziyete benzer veya daha dü ük maruziyet düzeylerinde erken embriyonik ölümler (sıçanlar) ve teratojensite (maymun, fare, sıçan ve tav anlar) gözlenmi tir. (Bkz.Bölüm 5.3)

Favipiravir'in gebelik döneminde uygulandı ı takdirde ciddi do um kusurlarına yol açtı ından üphelenilmektedir.

Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

RAV RAN, laktasyon döneminde uygulandı ında emzirme durdurulmalıdır (Favipiravirin ana metaboliti olan hidrosillenmi formunun anne sütüne geçti i bulunmu tur).

Üreme yetene i/ Fertilite

Favipiravir sperm içerisinde da ılır. İlaç erkek hastalara uygulandı ında tüm riskler açıklanmalı ve tedavi sırasında ve tedavi sonlandıktan 7 gün sonrasına kadar cinsel ili kide en etkili do um kontrol metotlarının kullanılması gerekti i konusunda derinlemesine bilgi verilmelidir. (erkekler kondom kullanılmalıdır.)

Hayvan çalı malarında sıçanlarda (12 haftalık) ve genç köpeklerde (7 ila 8 aylık) testiste histopatolojik de i iklikler ve farelerde (11 haftalık) anormal sperm bulguları bildirilmi tir. İlaç kesildikten sonra bu çalı malarda iyile me veya iyile me e ilimi gözlenmi tir. (Bkz. Bölüm 5.3)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranı gibi psikonörotik semptomlar bildirildi inden ve bulanık görme yapabilece inden hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($1/10000$ 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

Bağırsık 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), ökülmükokutanöz sendrom (Stevens-Johnson Sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı

A a ıdaki advers reaksiyonlar, Japon klinik çalı malarında ve küresel faz III klinik çalı mada gözlenen advers reaksiyonlardır (onay dozundan daha dü ük doz seviyeleriyle yapılan çalı malar). 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 artı , retikülosit sayısında azalma, monosit artı ı

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bulanık görme,göz a rısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Supraventriküler ekstrasistoller

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Kanda ürik asit artı ı, kan trigliserit artı ı

Yaygın olmayan: drarda glikoz varlı ı, kan potasyumunda azalma

Solunum, gö üs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Astım, orofaringeal a rı, rinit, nazofarenjit, tonsilde polip

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın:shal (%4,79)

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, karın a rısı, karın rahatsızlı ı, duodenum ülseri, hematokezya, gastrit, disguzi

Hepatobilyer hastalıklar:

Yaygın: AST (GOT) artı ı, ALT (GPT) artı ı, -GTP artı ı

Yaygın olmayan: Kan ALP artı ı, kan bilirubin artı ı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Pigmentasyon, morarma, döküntü, egzama, ka ıntı

Ara tırmalar:

Yaygın olmayan: drarda kan, kan CPK düzeylerinde artı

üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem

ta ırmaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık meslek mensuplarının herhangi bir üpheli 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 arımı ve tedavisi

Veri bulunmamaktadır. A rı 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 , ve 'e karşı aktivitesi ile ilgili olarak, favipiravir RTP (1000 µmol/L), üzerine inhibitör etki göstermemi , üzerine %9,1 – 13,5 ve üzerine %11,7 – 41,2 inhibitör etki göstermiştir. İnsan RNA polimeraz II üzerine favipiravir RTP'nin inhibitör konsantrasyonu (IC₅₀), 905 µmol/L'dir.

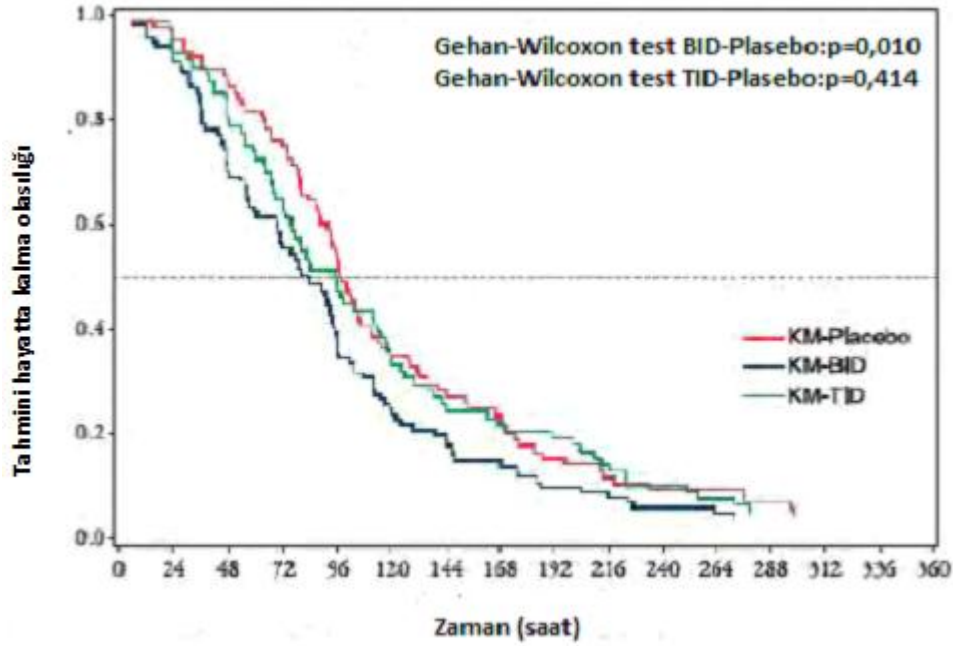
Direnç:

Favipiravire karşı tip A influenza virüsünün duyarlılığında de i iklik, 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'da yapılan klinik çalışmaları 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).



ekil 1. nfluenza semptomlarının hafifleme zamanı

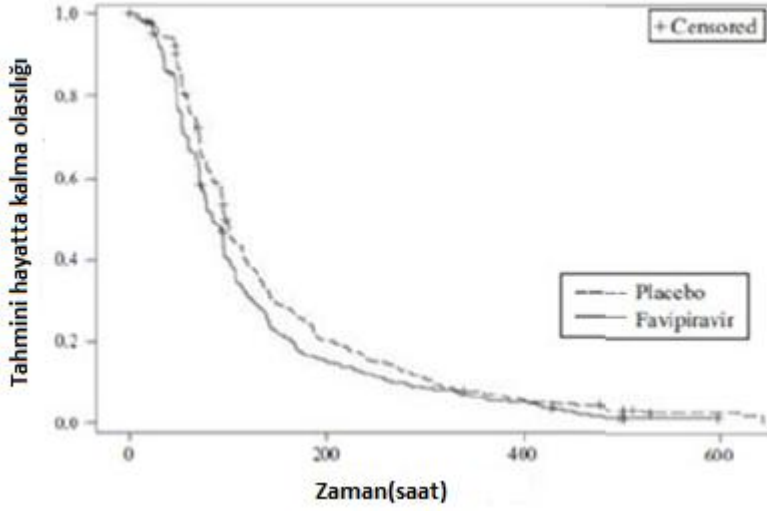
* Favipiravirin onaylanmış dozu, 1 gün boyunca günde iki defa oral olarak 1600 mg, takiben 4 gün boyunca günde iki defa oral olarak 600 mg'dır.

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

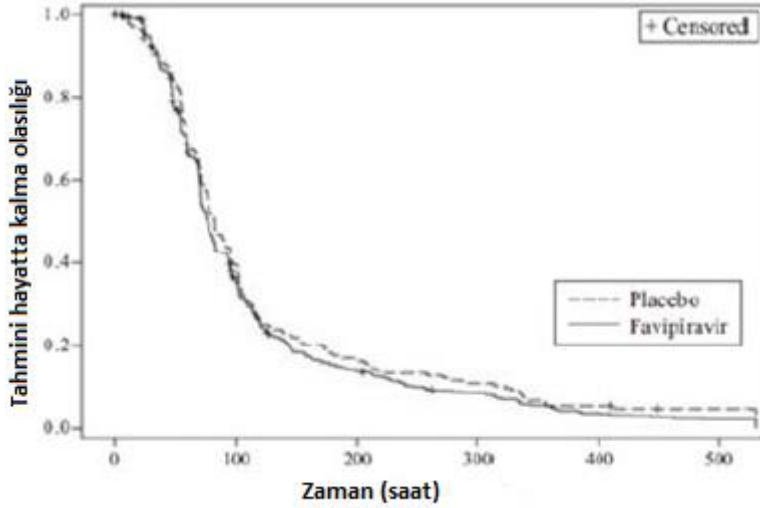
A tipi veya B tipi influenza hastalarında iki plasebo kontrollü faz III çalışması (1 gün boyunca günde iki defa favipiravir 1800 mg oral uygulama, ardından birincil sonlanım noktası ile 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg [1800 mg / 800 mg BID]* primer influenza semptomlarını** hafifletmek için gerekli (Çalışma 1 ve Çalışma 2) sonuçları 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-de eri	0.004		0.303	



ekil 2. Primer uç noktaya göre Kaplan-Meier Grafi i (ITT1, Çalı ma 1)



ekil 3. Primer uç noktaya göre Kaplan-Meier Grafi i (ITT2, Çalı ma 2)

* Favipiravirin onaylanmı 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, bo az a rısı, ba a rısı, burun tıkanıklı ı, vücut a rıları, genel a rılar, yorgunluk [yorgunluk] ve vücut sıcaklı ının çözülmesi) hafifletmek için gereken süre. Hafifletme, 6 influenza semptomunun tamamının ya hiç bulunmadı ı ya da hafif oldu u ve ate in düzeldi i, her ikisinin de en az 21,5 saat devam etti i belirtildi.

Global Faz III Klinik Çalı malar (Yeti kinler)

Tip A veya tip B influenza hastalarında (640 hasta [467 hasta Japonyada, Kore'de 55 hasta, Tayvan'da 118 hasta]) oseltamivir fosfata (5 gün boyunca günde iki defa 75 mg) kar ı favipiravir (dozaj yeti kinler için onaylanmı dozajdan farklı) üzerine global bir faz klinik çalı ması yapılmı tır. 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 etkinli i gösterilmemi tir (p = 0,007, log-rank testi).

* Çalı ma ilaç kullanımının ba lamasından sonra (tüm semptomların skorlandı ı zaman noktası) 7 primer influenza semptomunu hafifletmek (öksürük, bo az a rısı, ba a rısı, burun tıkanıklı ı, ate li hissetme, vücut a rıları ve a rıları, yorgunluk [yorgunluk] için gereken süre (tüm semptomların 1 veya daha dü ük puanlandı ı zaman noktası). "Hafifletme", hasta günlük ünün kaydına dayanarak ara tırmacı tarafından derecelendirilen tüm puanların, tüm puanların 1 veya altına dü mesinden sonra 21,5 saat veya daha uzun süre de i meden kaldı ı durum olarak tanımlanır.

Japon olmayanlarda Faz II Klinik Çalı malar (Yeti kinler)

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)* gerçekte tirilmi tir. 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 kar ıla tırmalar için genel tip I hata oranını düzenlemek için bir basamak dü ürme yakla ımı kullanıldı).

* Çalı ma ilaç kullanımının ba lamasından sonra (tüm semptomların skorlandı ı zaman noktası) 6 primer influenza semptomunu hafifletmek (öksürük, bo az a rısı, ba a rısı, burun tıkanıklı ı, vücut a rıları ve a rılar, yorgunluk [yorgunluk] ve vücut sıcaklı ı) için gereken süre). "Hafifletme", hasta günlük ünün kaydına dayanarak ara tırmacı tarafından derecelendirilen tüm puanların, tüm puanların ve sıcaklı ın 1 veya altına dü mesinden sonra 21,5 saat veya daha uzun süre de i meden kaldı ı ve sıcaklı ın 20-65 ya arasında 38°C altına ve 65 ya ın üzerindeki hastalarda 37,8°C altına dü tü ü durum olarak tanımlanır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

A a ıda tabloda belirtildi i üzere, 8 sa lıklı yeti kinde 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 belirlenmi tir.

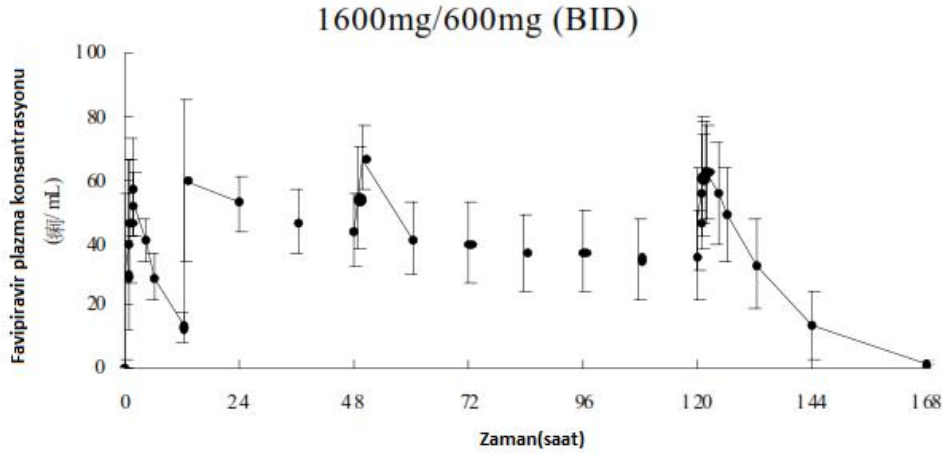
Dozaj		C _{maks} (µg/mL) ¹	EAA(µg·s/mL) ^{1,2}	T _{maks} (s) ³	T _{1/2} ⁴ (s)
1600 mg/ 600 mg BID	1.Gün	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75- 4)	4,8±1,1
	6.Gün	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75- 2)	5,6±2,3

1 Geometrik ortalama(%CV)

2 Gün 1: EAA 0- , Gün 6:EAA 0-t

3 Medyan (min,maks)

4 ortalama±SS



ekil 4. Favipiravir'in plazma konsantrasyonunun zaman akı ı (ortalama \pm SD)

AO (aldehid oksidaz) aktivitesi az görünen sa lıklı bir yeti kine 7 gün boyunca favipiravirin çoklu oral uygulamasını takiben, de i memi *ilacın tahmini EAA de eri 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.

Da ılım

Japon olmayanlarda sonuçlar;

Favipiravir 20 sa lıklı yeti kin erkek dene e 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 uygulandı nda, semendeki 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 dü tü. Spermada ilaç konsantrasyonunun plazmadakine ortalama oranı 3. günde 0,53 ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,45'dir.

Serum protein ba lanma 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 verildi inde, dokularda geni bir ekilde da ılımı tır. Her dokunun radyoaktivitesi, uygulamadan 0,5 saat sonra zirve yaptı ve plazmada radyoaktiviteye paralel olarak de i tirdi i görülmü tür. Akci er dokularındaki radyoaktivitenin, plazmadakine oranı uygulamadan 0,5 saat sonra 0,51'dir ve ilaç hızla enfeksiyon bölgesi olarak kabul edilen solunum dokularına da ılımı tır. Böbrek radyoaktivitesi 2,66 oranıyla plazmadan daha yüksektir. Kemikler hariç her dokudaki radyoaktivite, uygulamadan sonraki 24 saat içinde zirvenin % 2,8'ine dü mü tür.

Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmemi , ço unlukla aldehid oksidaz (AO) ile metabolize edilmi ve kısmen ksantin oksidaz (XO) ile hidroksillenmi bir formda metabolize edilmi tir. nsan karaci er mikrozomlarının kullanıldı ı çalı malarda, hidroksilat olu umu 3,98 ila 47,6 pmol / mg protein / dakika arasında de i mekte ve AO aktivitesinin maksimum 12 defa bireysel olarak de i mesi gerçekte mi tir. Hidroksilatlı formdan ba ka bir metabolit olarak insan plazması ve idrarında bir glukuronat konjugatı gözlenmi tir.

Eliminasyon:

Favipiravir esas olarak idrar ile hidrosillenmi bir form olarak atılmı tır ve az miktarda de i memi ilaç gözlenmi tir. 6 sa lıklı yeti kinle yapılan 7 günlük oral çoklu doz çalı masında, de i memi 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. Onaylanmı favipiravir dozu, "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral,ardından 4 gün boyunca günde iki kez 60 mg oraldır".

Do rusalık /Do rusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Karaci er yetmezli i olan hastalar:

Hepatik olan hastalarda AST (GOT) ve ALT (GPT) seviyesini yükseltebilece inden dolayı hastalar yakından izlenmelidir. Favipiravir, hafif ve orta derecede karaci er fonksiyon bozuklu u 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 uygulandı nda sa lıklı yeti kin deneklerle kar ıla tırıldı nda, 5. günde C_{maks} ve EAA hafif karaci er fonksiyon bozuklu u olanlarda sırasıyla 1.6 kat ve 1.7 kat, orta derecede karaci er fonksiyon bozuklu u olanlarda sırasıyla 1.4 kat ve 1.8 kat olmu tur. Favipiravir iddetli karaci er fonksiyon bozuklu u 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 verildi inde, sa lıklı yeti kin denekler, 3. günde C_{maks} ve EAA sırasıyla yakla ık 2.1 kat ve 6.3 kat olmu tur.

Onaylanmı 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 güvenlilik verileri

Hayvan modellerinde terapötik etki

nfluenza vrüsleri A (H7N9), A (H1N1), pdm09 veya A (H3N2) ile a ılanan fare enfeksiyonu modellerinde, 5 günlük oral 60 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla akci er dokularında virüs titrelerinde azalma gözlenmi tir.

nfluenza virüsleri A (H3N2) veya A (H5N1) ile a ılanan fare enfeksiyonu modellerinde, 5 günlük oral 30 g/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla terapötik etki gözlenmi tir.

nfluenza virüsü A (H3N2) ile a ılanan SCID fare enfeksiyon modelinde, terapötik etki, 14 günlük oral 30 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla gözlenmi tir.

Hayvan çalı malarında klinik maruziyete benzer veya daha dü ük maruziyet düzeylerinde erken embriyonik ölümler (sıçanlar) teratojensite (maymun, fare, sıçan ve tav anlar) gözlenmi tir.

Jüvenil köpeklerde (8 haftalık) yapılan 1 aylık çalı mada letal dozdan daha dü ük dozda (60 mg/kg/gün) verilmesinden 20 gün sonra ölüm vakaları gözlenmi tir. Jüvenil hayvanlarda (6 günlük ratlar ve 8 haftalık köpeklerde) anormal yürüyü , iskelet sistemi kas liflerinde atrofi ve papiller kaslarda dejenerasyon/nekroz/mineralizasyon bildirilmi tir.

Hayvan çalı malarında, sıçanlarda (12 haftalık) ve genç köpeklerde (7 ila 8 aylık) testiste histopatolojik de i iklikler ve farelerde (11 haftalık) anormal sperm bulguları bildirilmi tir. laç kesildikten sonra bu çalı malarda iyile me veya iyile me e ilimi gözlenmi tir.

6. FARMASÖT K ÖZELL KLER

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

24 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 Beheri 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 ilaç 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 YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:16.07.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ