

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

POLİCOVİR, sadece diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda, yeni başlangıçlı veya tekrarlayan influenza virüs salgınlarında sağlık otoritesi böyle influenza virüslerine karşı tedbir olarak ilacı kullanmaya karar verdiğinde düşünülen bir ilaçtır. İlaç verilirken, sağlık otoritesinin bu tür influenza virüslerine karşı tedbirlerine dair yönergeler dahil olmak üzere en güncel bilgileri edinin ve yalnızca uygun hastalara reçeteleyiniz. **POLİCOVİR** yeni ortaya çıkan veya tekrar ortaya çıkan influenza virüs enfeksiyonlarında kullanılmamıştır. Bu kısa ürün bilgisi içindeki yan etkiler ve klinik çalışma sonuçları hakkındaki bilgiler, onaylanmış dozajdan daha düşük doz seviyelerinin kullanmış olduğu Japon klinik çalışmaları ve diğer yurtdışı klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

UYARILAR:

1. **POLİCOVİR'i hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenite gözlemlendiği için, hamile olduğu bilinen veya şüphelenilen kadınlara ilacı vermeyin.**
2. **Üreme potansiyeline sahip kadınlara POLİCOVİR verirken, tedaviye başlamadan önce negatif gebelik testi sonucunu teyit edin. Riskleri tamamen açıklayın ve tedavinin sonundan itibaren partneriyle birlikte tedavi süresince ve tedavi sonrasındaki 7 gün boyunca en etkili kontraseptif yöntemleri kullanmalarını ayrıntılı bir şekilde söyleyin. Tedavi sırasında gebelik şüphesi varsa, tedaviyi derhal kesmelerini ve bir doktora danışmalarını söyleyin.**
3. **POLİCOVİR sperme dağılır. İlacı erkek hastalara verirken, riskleri tamamen açıklayın ve tedavinin sonundan itibaren tedavi süresince ve sonrasındaki 7 gün boyunca cinsel ilişki sırasında en etkili kontraseptif yöntemleri kullanmalarını ayrıntılı bir şekilde söyleyin (erkeklerin prezervatif kullanması gereklidir). Ayrıca, hamile kadınlarla cinsel ilişki yaşamamalarını söyleyin.**
4. **Tedaviye başlamadan önce, hastalara veya aile üyelerine tedavinin etkinliği ve riskleri (fetüsün ilaca maruz kalma riski de dahil) hakkında yazılı olarak detaylı bir şekilde açıklayın ve yazılı onamlarını alın.**
5. **POLİCOVİR kullanımı öncesinde dikkatlice ilacın gerekliliğini değerlendirin.**

KONTRENDİKASYONLAR

(POLİCOVİR aşağıdaki hastalarda kontrendikedir.)

1. **Hamile olduğu bilinen veya şüphelenilen kadınlar (Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenite gözlenmiştir.)**
2. **İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalar**

ÖNLEMLER

1. **POLİCOVİR**, sadece diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda, yeni başlangıçlı veya tekrarlayan influenza virüs salgınlarında, sağlık otoritesi böyle influenza virüslerine karşı tedbir olarak ilacı kullanmaya karar verdiğinde düşünülen bir ilaçtır. İlacı verirken, en son sağlık otoritesinin bu tür influenza virüslerine karşı tedbirlerine dair yönergeler dahil olmak üzere en güncel bilgileri edinin ve yalnızca uygun hastalara reçeteleyin.
2. **POLİCOVİR**, bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili değildir.
3. **POLİCOVİR**, çocuklara uygulanmamıştır.



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POLİCOVİR® 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Favipiravir..... 200 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yuvarlak, açık sarı renkli, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yeni başlangıçlı veya tekrarlayan influenza virüs salgınlarının (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;

- 1. gün oral yolla sabah 1.600 mg (8 tablet) ve akşam 1.600 mg (8 tablet) olmak üzere günde iki kez verilir.
- 2. gün ila 5. günler arasında sabah 600 mg (3 tablet) ve akşam 600 mg (3 tablet) olmak üzere günde iki kez verilir.

Kullanım süresi 5 gündür.

ÖNLEMLER

Uygulamaya grip benzeri semptomların başlamasının hemen ardından başlanmalıdır.

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 gözlemlendiğinden dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Favipiravir'in çocuklarda kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlıların fizyolojik fonksiyonlarının yavaşlaması nedeniyle POLİCOVİR, bu hastaların genel durumları izlenerek dikkatle kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Favipiravir veya ilacın içerdiği maddelerin (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde,
- Gebelik veya gebelik şüphesi durumunda (hayvan çalışmalarında gebeliğin erken dönemlerinde embriyo ölümleri ve teratojenite gözlenmiştir) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Favipiravirin onaylanmış dozaj ile etkililiğini ve güvenliğini incelemek için herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Onaylanan dozaj, Japonya ve diğer ülkelerde influenza virüsü enfeksiyonu olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü faz I / II klinik çalışmalardan elde edilen farmakokinetik verilere dayanılarak tahmin edilmiştir. Japonya dışında yapılan farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma seviyesinin arttığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

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

Anti-influenza virüs ajanlarının uygulamasına veya tipine bakılmaksızın, influenza virüs enfeksiyonu olan hastalarda anormal davranış vakaları bildirilmiştir (bkz. Klinik advers reaksiyonlar). Nedensel ilişki bilinmemekle birlikte, favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirilmiştir. Anormal davranışlardan kaynaklanan bir kaza durumunda önleyici bir yaklaşım olarak, hastalara / ailelerine, anti-influenza virüs ajanları ile tedaviye başladıktan sonra; (i) anormal davranış gelişebileceği ve (ii) dolayısıyla hastalar tedavi edilirken, refakatçilerin ve diğerlerinin ateşin başlamasından sonra en az 2 gün boyunca kazalara karşı önleyici tedbirler almaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir. Düşme kazalarına yol açan ciddi anormal

davranışların okul çağındaki erkek çocuklarda ve küçük çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Semptomların ateşin başlangıcından sonraki 2 gün içinde ortaya çıkma ihtimalinin daha yüksek olduğu bilinmektedir.

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 ile metabolize olmaz, büyük oranda aldehid oksidaz ve kısmen de ksantin oksidaz ile metabolize edilir. Favipiravir, aldehid oksidazı ve CYP2C8'i inhibe eder, fakat sitokrom P-450'yi indüklemeyebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 1. POLİCOVİR, aşağıdaki ilaçlar ile birlikte kullanıldığında dikkatli uygulanmalıdır:

İlaçlar	Belirtiler, Semptomlar ve Tedavi	Mekanizma ve Risk Faktörleri
Pirazinamid	Kandaki ürik asit seviyesi artar. Günde tek doz Pirazinamid 1,5 g, ve günde iki defa POLİCOVİR 1.200 mg/400 mg uygulandığı zaman, kandaki ürik asit seviyesi pirazinamid tek başına uygulandığında 11,6 mg/dL ve POLİCOVİR ile birlikte uygulandığında 13,9 mg/dL'dir.	Ürik asitin renal tübüllerde reabsorpsiyonu aditif olarak artmaktadır.
Repaglinid	Repaglinid'in kan seviyesi artabilir ve repaglinide karşı advers reaksiyon oluşabilir.	CYP2C8'in inhibisyonu kandaki repaglinid seviyesini artırır.
Teofilin	POLİCOVİR'in kandaki seviyesi artabilir ve POLİCOVİR'e karşı advers reaksiyonlar oluşabilir.	Ksantin oksidaz (XO) ile etkileşim kandaki POLİCOVİR'in seviyesini artırabilir.
Famsiklovir Sulindak	Bu ilaçların etkililiği azalabilir.	Favipiravirin aldehit oksidazı inhibe etmesi sonucunda, famsiklovir ve sulindakin aktif şekillerinin kan düzeylerinde azalabilir.

Favipiravir *in vitro* ortamda doza ve zamana bağlı olarak aldehit oksidazı geri dönüşsüz ve doza bağlı olarak CYP2C8'i inhibe ettiği görülmüştür. Ksantin oksidaz için inhibisyon aktivitesi yoktur ve CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 için zayıf inhibisyon aktivitesi vardır. Hidroksillenmiş metabolit; CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'e zayıf inhibitör aktivite göstermiştir, Favipiravirin CYP üzerinde indükleyici etkisi gözlenmemiştir.

İlaç-ilaç etkileşimi klinik çalışmaları:**Tablo 2.** Birlikte kullanılan ilaçların favipiravir farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozu	Favipiravir dozu	n	Dozlama zamanı	Favipiravir parametreleri oranı (%90 GA) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)	
				C _{maks.}	EAA
1-9.günler günde 2 kez 200 mg ve 10. gün günde tek doz 200 mg teofilin	6. gün günde 2 kez 600 mg ve 7-10. günler günde 1 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)
1-5. günler günde 2 kez 75 mg ve 6. gün tek doz 75 mg oseltamivir	5.gün günde 2 kez 600 mg ve 6. gün günde 1 kez 600 mg	10	6. gün	0,98 (0,87-1,10)	1,01 (0,9-1,11)
1-3.günler günde tek doz 60 mg raloksifen*	1.gün günde 2 kez 1.200 mg, 2. gün günde 2 kez 800 mg ve 3. gün günde tek doz 800 mg	17	1. gün	1 (0,90-1,10)	1,03 (0,95-1,12)
			3. gün	0,9 (0,81-0,99)	0,85 (0,79-0,93)
1-5.günler günde tek doz 5 mg hidralazin	1.gün 1.200 mg/400 mg, 2-4. günler günde 2 kez 400 mg ve 5. günde tek doz 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)

*Japon olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

Tablo 3. Favipiravirin birlikte kullanılan ilacın farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozu	Favipiravir dozu	n	Dozlama zamanı	Favipiravir (%90 CI) için oran parametresi (eş zamanlı uygulama / tek uygulama)	
				C _{maks}	EAA
1-9.günler günde 2 kez 200 mg ve 10. günde, günde tek doz 200 mg Teofilin	6. günde, günde iki kez 600 mg, 7. ila 10. günde, 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]
1-5.günler günde 2 kez 75 mg ve 6. günde gün tek doz 75 mg oseltamivir	5. günde, günde iki kez 600 mg, 6. günde, günde bir kez 600 mg	10	6. gün	1,10 [1,06; 1,15]	1,14 [1,10; 1,18]

1-5.günler günde tek doz 650 mg asetaminofen*	1. günde, günde iki kez 1.200 mg, 2. ila 4. günde, günde iki kez 800 mg, 5. günde, günde bir kez 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]
1-5.günlerde tek doz 1 mg/0,035 mg noretindron / etinilöstradiol kombinasyonu*	1. günde, günde iki kez 1.200 mg, 2. ila 4. günde, günde iki kez 800 mg, 5. günde, günde bir kez 800 mg	25	12. gün (noretindron)	1,23 [1,16; 1,30]	1,47 [1,42; 1,52]
			12. gün (etinilöstradiol)	1,48 [1,42; 1,54]	1,43 [1,39; 1,47]
13.gün günde tek doz 0,5 mg repaglinid*	1. günde, günde iki kez 1.200 mg, 2. ila 4. günde, günde iki kez 800 mg, 5. günde, günde bir kez 800 mg	17	13. gün	1,28 [1,16; 1,41]	1,52 [1,37; 1,68]
1-5.günler günde tek doz 5 mg hidralazin	1. günde 1.200 mg/400 mg, 2. ila 4. günde, günde iki kez 400 mg, 5. günde, 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]

* Japon olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

** Noretisteron

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir 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. Kişiye riskler çok iyi bir şekilde anlatılmalı ve tüm riskler ile ilgili olarak hasta bilgilendirilmelidir. Tedavi sırasında ve tedavinin bitiminden sonraki 7 gün boyunca hasta partneri ile birlikte en etkin kontraseptif yöntemi kullanmalıdır. 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 (sıçanlar) ve teratojenite (maymun, fare, sıçan ve tavşan) gözlenmiştir.

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

Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

POLİCOVİR, emziren kadınlara verildiğinde, emzirmenin bırakılması gerektiği belirtilmelidir. POLİCOVİR'in majör metaboliti olan hidroksile şekli anne sütünde bulunmuştur.

Üreme yeteneği/Fertilite

Favipiravir spermde dağılım gösterir. Bu tıbbi ürün erkek hastalara verilirken tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun (erkekler kondom kullanmalıdır) kullanmasının gerekliliği ve tüm riskler ile ilgili olarak hasta bilgilendirilmelidir. Ayrıca hamile kadınlarla cinsel ilişkiye girilmemesi konusunda bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

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

POLİCOVİR görme bulanıklığına yol açabileceği için ilaç alımı sırasında araç ve makine kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

Favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirildiğinden ve bulanık görmeye neden olabilecekleri için hastalar, araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Anormal davranış sıklığı ve nedensel ilişkisi bilinmemekle birlikte, influenza virüs enfeksiyonu olan hastalarda fiili bir kazaya yol açan anormal davranışlar (örn. aniden kaçma, etrafta dolaşma) görülebilir. 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 (bkz. Bölüm 4.4.).

Klinik Advers Reaksiyonlar

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.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

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 sıklığı 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 hastalıkları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor : Zatürre

Gastrointestinal hastalıkları:

Bilinmiyor : Hemorajik kolit

Hepato-bilier hastalıkları:

Bilinmiyor : Fulminan hepatit, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor : Toksik epidermal nekroliz (TEN), okülo-mukokutanöz 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 artma, genç-alyuvar (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 : Kandaki ürik asit artışı, kandaki trigliserit artışı
Yaygın olmayan : İdrarda glikoz varlığı, kan potasyumunda azalma

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları:

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

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın : Diyare (%4,79)
Yaygın olmayan : Bulantı, kusma, karın ağrısı, karın rahatsızlığı, duodenum ülseri, hematokezya, gastrit, disguzi

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın : AST (GOT) artışı, ALT (GPT) artışı, γ-GTP artışı
Yaygın olmayan : Kanda ALP artışı, kanda 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 (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antiviraller, direkt etkili antiviraller, diğer antiviraller

ATC kodu: J05AX27

Etki mekanizması

Favipiravirin hücrelerde bir ribosil trifosfat formuna (favipiravir RTP) metabolize olduğu ve favipiravir RTP'nin influenza virüs replikasyonunda yer alan RNA polimerazı seçici olarak inhibe ettiği düşünülmektedir. İnsan DNA polimerazları α , β ve γ 'ya karşı aktivite ile ilgili olarak, favipiravir RTP (1.000 mikromol/L), α üzerinde inhibitör etki göstermez, β üzerinde %9,1 – 13,5 inhibitör etki ve γ üzerinde %11,7 – 41,2 inhibitör etki gösterir. Favipiravir RTP'nin insan RNA polimeraz II üzerindeki inhibitör konsantrasyonu (IC_{50}) 905 mikromol/L'dir.

In vitro antiviral aktivite

Favipiravir, EC_{50} değeri 0,014-0,550 mcg/mL olan tip A ve tip B influenza virüsü laboratuvar suşlarına karşı antiviral aktivite göstermiştir.

Adamantan (amantadin ve rimantadin), oseltamivir veya zanamivire dirençli suşları da içeren mevsimsel tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC_{50} , sırasıyla 0,03-0,94 ve 0,09-0,83 mcg/mL'dir.

Domuz kökenli A tipi ve yüksek patojenik suşları (H5N1 ve H7N9 dahil) içeren kuş türü A tipi gibi tip A influenza virüslerine (adamantan, oseltamivir veya zanamivire dirençli suşlar dahil) karşı EC_{50} , 0,06-3,53 mcg/mL'dir.

Adamantan, oseltamivir ve zanamivire dirençli tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC_{50} 0,09-0,47 mcg/mL idi ve çapraz direnç gözlenmemiştir.

Direnç

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

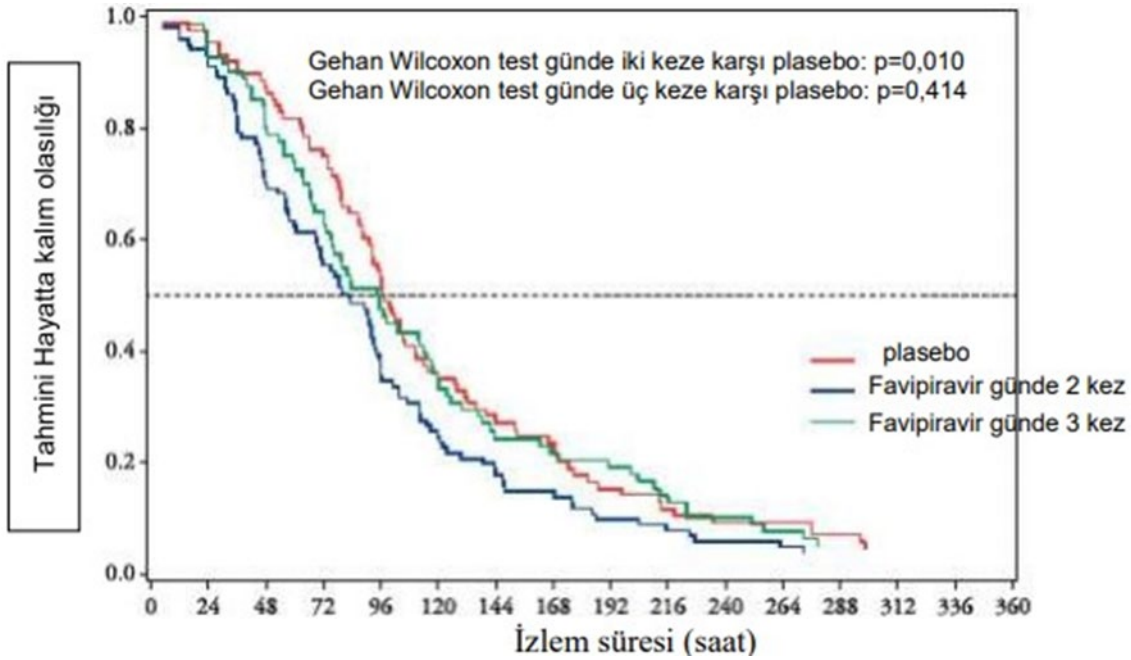
III çalışmasını içeren klinik çalışmalarda, favipiravir dirençli influenza virüslerinin ortaya çıkışı hakkında bilgi elde edilmemiştir.

Klinik Çalışmalar

Japon olmayan kişilerde yapılan çalışmalar

Tip A veya tip B influenza hastalarında plasebo kontrollü faz I/II çalışma gerçekleştirildi (1.800 mg/800 mg günde 2 kez, oral yolla 1. gün günde 2 kez 1.800 mg, sonraki 4 gün günde 2 kez 800 mg; 2.400 mg/600 mg günde 3 kez, 1. gün günde 3 kez olmak üzere 2.400 mg+ 600 mg+ 600 mg ve sonraki 4 gün günde 3 kez 600 mg). ^{Not 1}

Birincil sonlanım noktası ile ilgili olarak ^(Not2), favipiravir 1.800 mg/800 mg BID (101 hasta) plaseboya (88 hasta) kıyasla influenza semptomlarının hafiflemesine kadar geçen sürede anlamlı fark göstermiştir ($p=0,01$, Gehan-Wilcoxon testi), ancak favipiravir 2.400 mg/600 mg TID (82 hasta) anlamlı fark gösterememiştir ($p=0,414$, Gehan-Wilcoxon testi)



Şekil 1: İnfluenza semptomlarının hafiflemesine kadar geçen süre

Not 1: Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1.600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

Not 2: 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 1.800 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg favipiravir oral uygulama [1.800 mg /800 mg BID]; Çalışma 1 ve Çalışma 2) Favipiravir 'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde iki kez 1.600 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

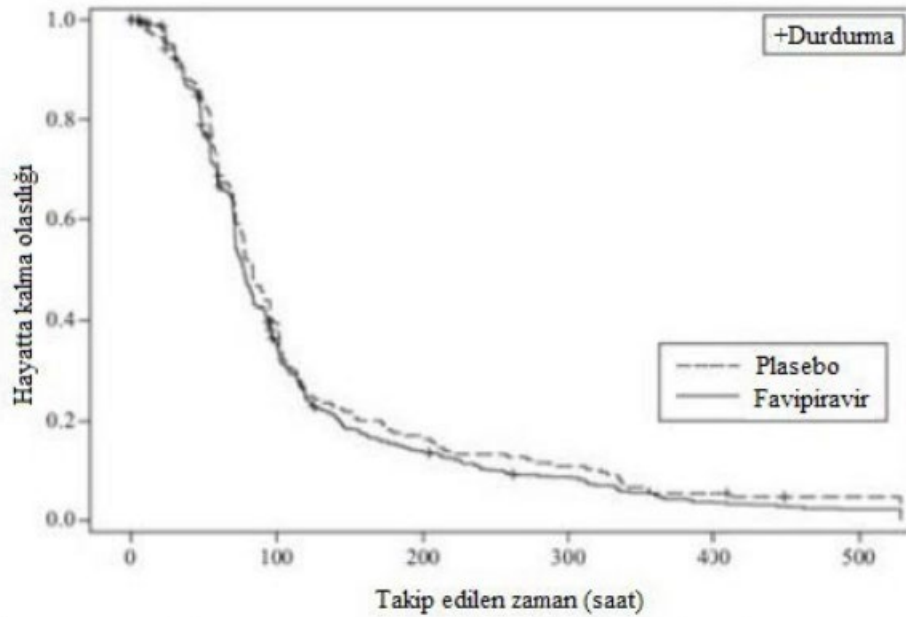
sıcaklığını hafifletmek için gereken süredir. Hafifleme ise 6 grip semptomunun tamamının ya hiç bulunmadığı ya da hafif olduğu ve ateşin düzeldiği, her ikisinin de en az 21,5 saat devam ettiği koşul olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Birincil analiz sonuçları (Tedaviye alınan (ITT) popülasyon)

	Çalışma 1		Çalışma 2	
	Favipiravir (N=301)	Plasebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Plasebo (N=169)
Vaka sayısı	288	306	505	163
Medyan [%95 GA] (saatler)	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 (PetoPetoPrentice 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 1.600 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 ısını 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: Japonya'da 467 hasta, Kore'de 55 hasta, Tayvan'da 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) 63,100 saat (55,500 - 70,400) ve oseltamivir fosfat kolunda (380 hasta) 51,200 saattir (45,900 - 57,600). Primer influenza semptomlarının azalmasına kadar geçen sürede favipiravirin oseltamivir fosfata tehlike oranı (%95 GA) 0,818 idi (0,707 – 0,948) ve favipiravirin etkililiği gösterilemedi (p=0,007, log-rank testi).

* 1. Gün 1.200 + 400 mg ve takiben diğer 4 gün günde 2 kez 400 mg aldılar. Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1.600 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 (1.000 mg/400 mg günde 2 kez, oral olarak 1. gün favipiravir günde 2 kez 1.000 mg ve sonraki 4 gün günde 2 kez 400 mg; 1.200 mg/800 mg günde 2 kez, oral olarak 1. gün favipiravir günde 2 kez 1.200 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), 1.200 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 oral yoldan günde iki kez 1.600 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 ısını azaltmak için geçen süre. Hafifleme, tüm skorların 1 veya altında ve vücut ısı 20-65 yaş kişilerde <38 °C ve 65 yaş ve üzeri kişilerde <37,8 °C olmasını takiben 21,5 saat veya daha uzun süre boyunca değişmeden kalması olarak tanımlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Aşağıdaki tablo, 8 sağlıklı yetişkine 1. gün günde iki kez 1.600 mg, daha sonraki 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg ve ardından 1 gün günde bir defa 600 mg (1.600 mg/600 mg BID) olacak şekilde oral yolla kullanımından sonra favipiravirin farmakokinetik parametrelerini göstermektedir.

Favipiravirin farmakokinetik parametreleri

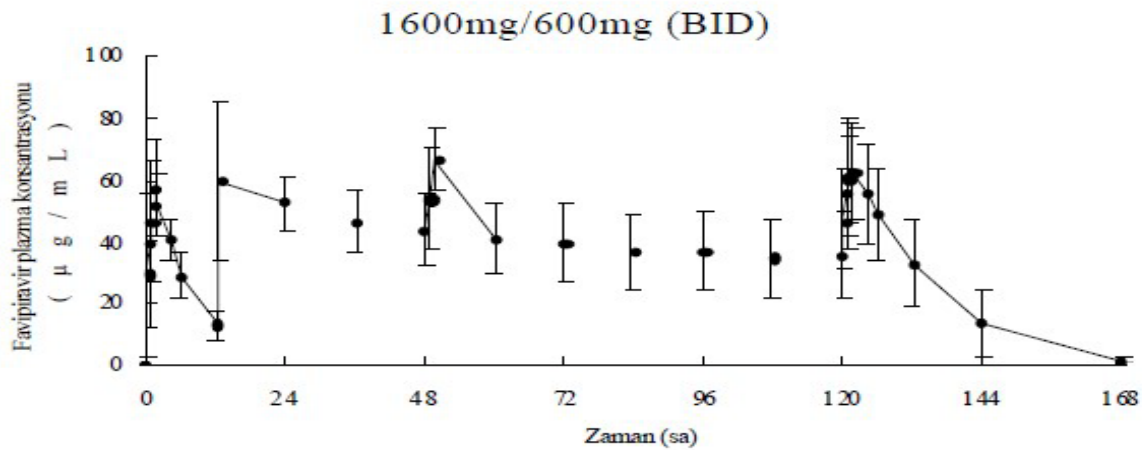
Doz		C _{maks} ¹ (mcg/mL)	EAA ^{1,2} (g·sa/mL)	T _{maks} ³ (sa)	T _{1/2} ⁴ (sa)
1.600 mg/600 mg BID	1.gün	64,56 (17,20)	446,09 (28,10)	1,50 (0,75; 4,00)	4,80 ±1,10
	6.gün	64,69 (24,10)	553,98 (31,20)	1,50 (0,75; 2,00)	5,60±2,30

¹Geometrik ortalama (% D.K)

²1.Gün: EAA_{0-∞}, 6.Gün: EAA_τ

³Ortalama (min, maks)

⁴Ortalama ± SS



Şekil 4: Favipiravirin plazma konsantrasyon süreci (ort±SS)

Aldehid oksidaz aktivitesi az olan sağlıklı bir erişkine 7 gün boyunca çoklu favipiravir oral uygulamasını takiben* değişmeyen ilacın tahmini EAA değeri 1.gün 1.452,73 mcg.sa/mL ve 7.günde 1.324,09 mcg.sa/mL idi*.

*1. gün 1.200 mg+400 mg, 2 ile 6. günlerde günde 2 kez 400 mg ve 7. gün günde tek doz 400 mg Favipiravir onaylı dozu 1 gün boyunca günde iki kez 1.600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır.

Dağılım:

Japon Olmayanlarda Sonuçlar

Favipiravir, 20 sağlıklı yetişkin erkek üzerinde oral yolla önce günde iki kez 1.200 mg daha sonra günde iki kez 800 mg/4 gün (1.200 mg/ 800 mg BID (günde 2 kez)) *, sperm içinde ilaç

konsantrasyonunun geometrik ortalaması 3.günde 18.341 mcg/mL ve uygulamadan sonra ikinci günde 0,053 mcg/mL'dir. Sperm seviyesi (semen) tüm deneklerde tedavinin sonlanmasından sonra 7 gün içinde ölçüm limitinin (0,020 mcg/mL) altına düşmüştür.

Spermadaki (semen) ilaç konsantrasyonunun plazmadakine ortalama oranı 3. günde 0,53 ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,45'dir.

* Favipiravirin onaylanan dozu "1. gün oral yolla günde iki kez 1.600 mg ardından oral yolla 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg" dır.

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

Hayvan verileri

¹⁴C-favipiravir maymunlara tek doz oral yoldan uygulandığında, dokulara yaygın olarak dağılmıştır. Her bir dokunun radyoaktivitesi uygulamadan sonra 0,5 saat içinde pik noktaya ulaşmıştır ve plazmadaki radyoaktivite ile paralel olarak değişmiştir.

Akciğer dokularında radyoaktivite oranının plazma içindekine oranı uygulamadan 0,50 saat sonra 0,51'dir ve ilaç, enfeksiyon yeri olarak görülen solunum dokularına hızlı bir şekilde dağılmıştır.

Böbreklerdeki radyoaktivite plazmadaki radyoaktiviteden yaklaşık 2,66 kat daha yüksekti. Her dokudaki radyoaktivite (kemikler dışında) ilacın alınmasından 24 saat sonra pik değerini %2,80'i ve daha altına kadar inmiştir.

Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez, daha çok aldehit oksidaz (AO) ile ve kısmen ksantin oksidaz (XO) hidroksile şekline metabolize edilmiştir. İnsan karaciğer mikrozomları kullanılarak yapılan çalışmalarda, hidroksilat oluşumu 3,98'den 47,60 pmol/mg protein/dk aralığında değişir, aldehit oksidaz (AO) aktivitesinin bireylerarası değişimi maksimum 12 kata kadardır. İnsan plazmasında ve idrarda hidroksillenmiş formun yanı sıra glukuronat konjugatı da metabolit olarak gözlenmiştir.

Eliminasyon:

Favipiravir temel olarak hidroksillenmiş şekilde idrar ile atılır ve çok az miktarda değişmemiş ilaç gözlenir. 6 sağlıklı yetişkin ile 7 günlük oral çoklu doz çalışmasında****, son uygulamadan 48 saat sonrasında değişmemiş ürünün ve hidroksillenmiş formun kümülatif idrar atılım oranı sırasıyla %0,8 ve %53,1'dir.

****Birinci günde 1.200 mg + 400 mg, ardından ikinci günden altıncı güne kadar 400 mg günde iki kere ve ardından yedinci günde bir kez 400 mg. Favipiravirin onaylanan dozu oral yoldan "1 gün boyunca günde iki kez 1.600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg'dır".

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

İlk gün günde 2 kez 1.200 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 C_{maks} ve 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 C_{maks} ve EAA sırasıyla 2,1 ve 6,3 kat daha yüksek gözlenmiştir.

*Onaylanmış favipiravir dozu “1 gün boyunca günde iki kez oral yolla 1.600 mg ve ardından 4 gün boyunca günde iki kez oral yolla 600 mg”dır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İnfluenza virüs A (H7N9), A (H1N1) pdm09 veya A (H3N2) ile aşıli fare enfeksiyon modellerinde favipiravir ≤ 60 mg/kg/gün dozda 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 dozda oral olarak 5 gün verilmesini takiben terapötik etki gözlenmiştir.

Farelere influenza virüs A (H3N2)’nın uygulandığı SCID fare enfeksiyon modelinde favipiravir 30 mg/kg/gün dozda oral yoldan 14 gün verilmesini takiben terapötik etki gözlenmiştir.

Hayvan çalışmalarında klinik maruziyete benzer veya daha düşük maruziyet düzeylerinde erken embriyonik ölümler (sıçanlar) ve 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 sıçanlar 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

Sodyum stearil fumarat
Povidon K30
Krospovidon
Kolloidal silikon dioksit
Hidroksipropil selüloz
Saflaştırılmış su
Aquaris Prime BAP314208 yellow (kaplama boyası)

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir veri mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, her biri 10 adet açık sarı renkli, yuvarlak bikonveks film kaplı tablet içeren 4 adet Alu-PVC/PVDC blister (Toplam 40 film kaplı tablet)

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN VE TİC. A.Ş
Vakıflar OSB Mahallesi,
Sanayi Caddesi No:22/1
Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: 0282 675 14 04

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/364

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

05.10.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ