

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

RAVİRAN, sadece diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı veya yetersiz olduğu, yeni başlangıçlı veya tekrarlayan influenza virüs enfeksiyonlarının salgını olduğunda sağlık otoritesi, böyle influenza virüsüne karşı tedbir olarak ilacı kullanmaya karar verdiğinde düşünülen bir ilaçtır. İlaç verilirken, en son sağlık otoritesinin bu tür influenza virüslerine karşı tedbirlerine dair yönergeler dahil olmak üzere en güncel bilgileri edinin ve yalnızca uygun hastalara reçeteleyin. **RAVİRAN** 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 kullanılmış olduğu Japon klinik çalışmaları ve diğer yurtdışı klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

UYARILAR

1. **RAVİRAN**'ın hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenite gözlemlendiği için hamile olduğu bilinen veya şüphelenilen kadınlara ilacı vermeyin.
2. Üreme potansiyeline sahip kadınlara **RAVİRAN** verirken, tedaviye başlamadan önce negatif bir gebelik testi sonucunu teyit edin. Riskleri tamamen açıklayın ve tedavinin sonundan itibaren partneriyle birlikte tedavi süresince ve tedavi sonrasındaki 7 gün boyunca en etkili kontrasepsif yöntemleri kullanmalarının ayrıntılı bir şekilde talimatlandırın. Tedavi sırasında gebelik şüphesi varsa tedaviyi derhal kesmelerini ve bir doktora danışmalarını talimatlandırın.
3. **RAVİRAN** sperme dağılır. İlaç erkek hastalara verirken, riskleri tamamen açıklayın ve tedavinin sonundan itibaren tedavi süresince ve sonrasındaki 7 gün boyunca en etkili kontrasepsif yöntemleri kullanmalarını ayrıntılı bir şekilde talimatlandırın (erkeklerin prezervatif kullanması gereklidir). Ayrıca hamile kadınlarla cinsel ilişki yaşamamalarını talimatlandırın.
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. **RAVİRAN** kullanımı öncesinde dikkatlice ilacın gerekliliğini değerlendirin.

KONTRENDİKASYONLAR

RAVİRAN aşağıdaki hastalarda kontrendikedir.

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

ÖNLEMLER

1. RAVİRAN, sadece diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı veya yetersiz olduğu, yeni ortaya çıkan veya tekrar ortaya çıkan influenza virüsü enfeksiyonlarının salgını olduğunda sağlık otoritesi, böyle influenza virüsüne 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. RAVİRAN bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili değildir.
3. RAVİRAN çocuklara uygulanmamıştır.

▼ 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 reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAVİRAN 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Favipiravir 200 mg

Yardımcı madde:

Sodyum stearil fumarat 2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık sarı renkli, yuvarlak bikonveks tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yeni 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 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.

ÖNLEMLER

Uygulamaya grip benzeri semptomların başlamasının hemen ardından başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir. Favipiravirin çocuklarda kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda sıklıkla fizyolojik işlevler azaldığından, RAVİRAN, yaşlı hastalara genel koşulları izlenerek dikkatle uygulanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

RAVİRAN aşağıda belirtilen hastalarda kontrendikedir.

- Hamile olduğu bilinen veya hamile olduğundan şüphelenilen kadınlar (hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.6).
- İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Favipiravir yeni veya yeniden ortaya çıkan virüs enfeksiyonları için kullanılmamıştır. Advers olaylar ve klinik çalışma sonuçlarına ilişkin bilgiler onaylanan dozdan daha düşük dozlarla yürütülen Japon klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

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

Onaylı dozlar ile favipiravirin etkililik ve güvenliliğini ölçmek için klinik çalışmalar yapılmamıştır. Onaylı dozaj, influenza virüsü enfeksiyonu olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir faz I/II klinik çalışmasının sonuçlarına ve Japon ve denizaşırı çalışmalardan elde edilen farmakokinetik çalışma sonuçlarına dayanılarak belirlenmiştir. Japonya dışında yapılan farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma düzeylerinde artış bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 5.2)

Nedensel ilişkisi bilinmemesine rağmen, favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının

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

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

Bu ilaç her doz başına 1 mmol sodyum (23 mg) sodyum içerir, yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Favipiravir, sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez, çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) ve kısmen de ksantin oksidaz (KO) ile metabolize edilir. Favipiravir, AO ve CYP2C8'i inhibe eder, ancak CYP'i indüklemeyaz (Bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 1: Favipiravirin aşağıda belirtilen ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır

İlaçlar	Belirtiler, Semptomlar ve Tedavi	Mekanizma ve Risk Faktörleri
Pirazinamid	Günde bir defa 1,5 g pirazinamid ve günde iki defa 1200 mg/400 mg favipiravir uygulandığında kan ürik asit seviyesi artar; tek başına pirazinamid verildiğinde kan ürik asit seviyesi 11,6 mg / dL iken favipiravir ile kombinasyon halinde kullanıldığında 13,9 mg / dL olmuştur.	Renal tübülde ürik asitin yeniden emilmesi daha da artar.
Repaglinid	Repaglinidin kan düzeyi artabilir ve repaglinide bağlı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	CYP2C8'in inhibisyonu kandaki repaglinid düzeyini artırır.
Teofilin	Favipiravirin kan seviyesi artabilir ve favipiravire bağlı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	Ksantin oksidaz (KO) ile etkileşim favipiravirin kan seviyesini arttırabilir.
Famsiklovir Sulindak	Bu ilaçların etkililiği azalabilir.	Aldehid oksidaz (AO)'ın favipiravir ile inhibisyonu, bu ilaçların aktif formlarının kan düzeylerini azaltabilir.

İlaç etkileşimleri:

In vitro: Favipiravir doza ve zamana bağlı bir şekilde aldehit oksidazı geri dönüşsüz olarak inhibe etmiş ve doza bağlı bir şekilde CYP2C8'i inhibe etmiştir.KO için inhibitör aktivite yoktur ve CYP1A2,2C9,2C19,2D6,2E1 ve 3A4 için zayıf inhibitör aktivite vardır. Hidroksillenmiş metabolit CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'e zayıf inhibitör aktivite göstermiştir. Favipiravirin CYP üzerindeki indüktif etkisi gözlenmemiştir.

İlaç-ilaç etkileşimi klinik çalışmaları:

Tablo 2: Birlikte uygulanan ilaçların favipiravirin farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaçlar ve dozları	Favipiravir dozu	n	Dozlama aralığı	Favipiravir için parametre oranı (% 90 GA) (Birlikte uygulanan / tek uygulanan)	
				C _{maks}	EAA
Teofilin 1-9. günler günde iki defa 200 mg, 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.

Tablo 3: Favipiravirin, birlikte kullanılan ilaçların farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaçlar ve dozları	Favipiravir dozu	n	Dozlama aralığı	Favipiravir için parametre oranı (% 90 GA) (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	28	1.gün	1,03 [0,93- 1,14]	1,16 [1,08- 1,25]

	günde bir defa 800 mg		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⁾	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⁾	1. gün günde iki defa 1200 mg, 2. ile 4. gün günde iki defa 800 mg, 5. gün günde bir defa 800 mg	17	13.gün	1,28 [1,16- 1,41]	1,52 [1,37- 1,68]
Hidralazin 1 ve 5. gün günde bir defa 5 mg	1. gün 1200mg / 400mg, 2. ila 4.günler günde iki defa 400 mg, 5.gün günde bir defa 400 mg	14	1.gün	0,73 [0,67- 0,81]	0,87 [0,78- 0,97]
			5.gün	0,79 [0,71- 0,88]	0,91 [0,82- 1,01]

(1) Japon olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

(2) Noretindron

(3) Etinilestradiol

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Gebelik durumunda veya gebelik şüphesi olan kadınlarda uygulanmaz.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

RAVİRAN, gebe olduğu bilinen veya şüphelenilen kadınlara uygulanmamalıdır.

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

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

Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

Favipiravir sperm içerisinde dağılır. İlaç erkek hastalara uygulandığında tüm riskler açıklanmalı ve tedavi sırasında ve tedavi sonlandıktan 7 gün sonrasına kadar cinsel ilişkide en etkili doğum kontrol metotlarının kullanılması gerektiği konusunda derinlemesine bilgi verilmelidir. (erkekler kondom kullanılmalıdır.) Ayrıca gebe 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. (Bkz. Bölüm 5.3)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirildiğinden ve bulanık görme yapabileceğinden hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Favipiravir klinik çalışmalarda 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 (Bkz. “Klinik Çalışmalar”).

1) Klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar (benzer ilaçlar)

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 (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Beyaz kan hücresi sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma, trombosit sayısında azalma

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Şok, anafilaksi

Psikiyatrik hastalıklar:

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Zatürre

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Hemorajik kolit

Hepatobiliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Fulminan hepatit, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz (TEN), okülomukokutanöz sendrom (Stevens-Johnson Sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, Japon klinik çalışmalarında ve küresel faz III klinik çalışmada gözlenen advers reaksiyonlardır (onay dozundan daha düşük doz seviyeleriyle yapılan çalışmalar). Bu advers reaksiyonlar meydana gelirse, semptomlara göre uygun önlemler alınmalıdır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Nötrofil sayısında azalma, beyaz kan hücresi sayısında azalma

Yaygın olmayan: Beyaz kan hücresi sayısında artış, retikülosit sayısında azalma, monosit artışı

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bulanık görme, göz ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Supraventriküler ekstrasistoller

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Kanda ürik asit artışı, kan trigliserit artışı

Yaygın olmayan: İdrarda glikoz varlığı, kan potasyumunda azalma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

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

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: İshal (%4,79)

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, karın ağrısı, karın rahatsızlığı, duodenum ülseri, hematokezya, gastrit, disguzi

Hepatobiliyer hastalıklar:

Yaygın: AST (GOT) artışı, ALT (GPT) artışı, γ -GTP artışı

Yaygın olmayan: Kan ALP artışı, kan bilirubin artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Pigmentasyon, morarma, döküntü, egzama, kaşıntı

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: İdrarda kan, kan CPK düzeylerinde artış

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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, diğer antiviraller

ATC kodu: J05AX27

Etki mekanizması:

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

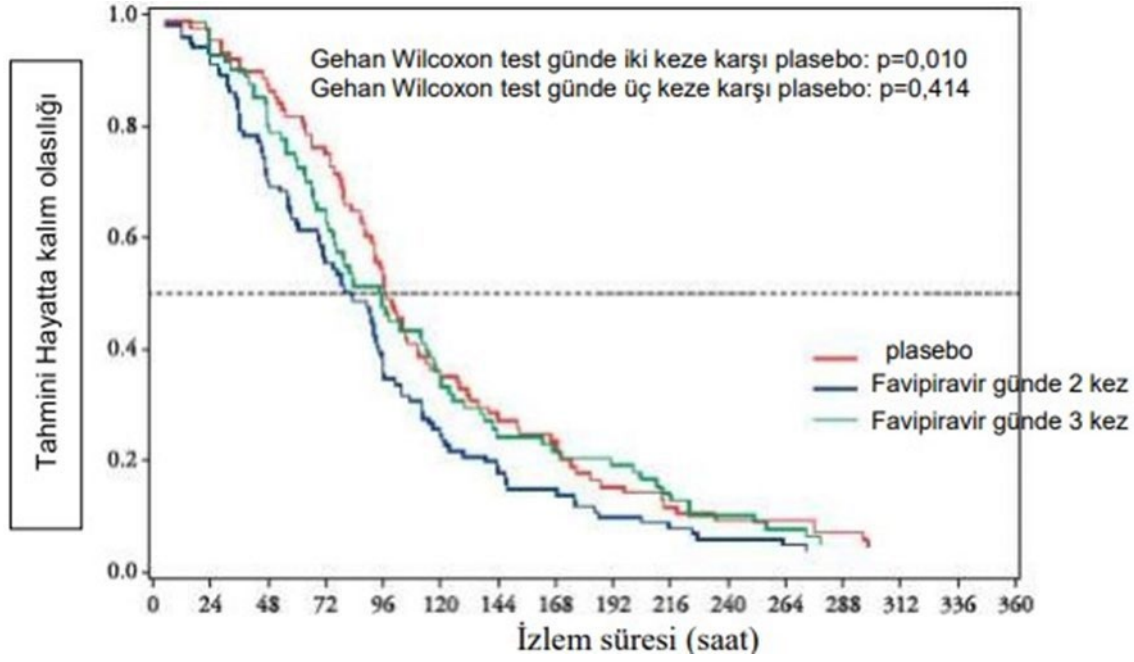
Direnç:

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

Klinik çalışmalar:

Japon olmayan kişilerde yapılan çalışmalar:

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)*. Birincil sonlanım noktası** ile ilgili olarak, favipiravir 1800 mg / 800 mg BID (101 hasta), influenza semptomlarının hafifletilmesi için plaseboya (88 hasta) kıyasla önemli bir zaman farkı gösterir ($p = 0,01$, Gehan-Wilcoxon testi), ancak favipiravir 2400 mg / 600 mg TID (82 hasta) anlamlı fark gösterememiştir ($p = 0,414$, Gehan-Wilcoxon testi).



Şekil 1. İnfluenza semptomlarının hafifleme zamanı

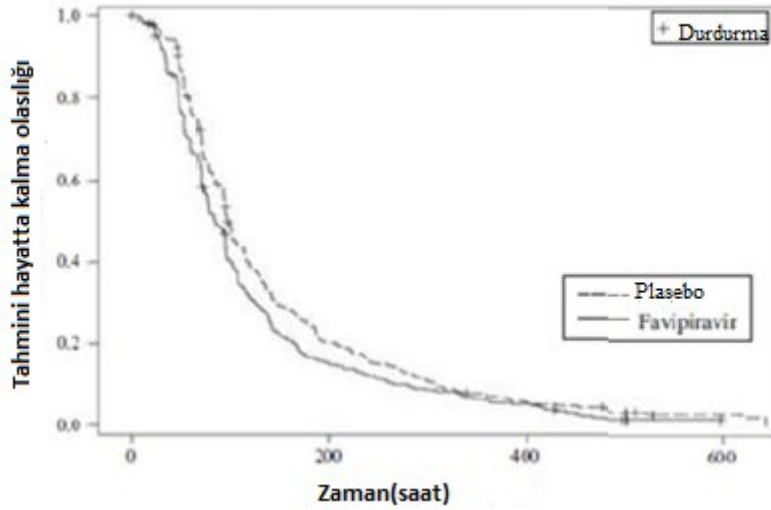
* Favipiravirin onaylanmış dozu, 1 gün boyunca günde iki defa oral olarak 1600 mg, takiben 4 gün boyunca günde iki defa oral olarak 600 mg'dır.

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

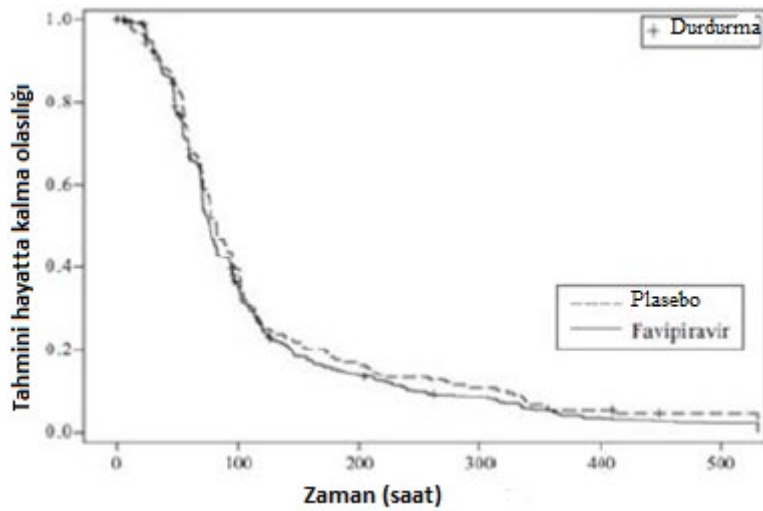
A tipi veya B tipi influenza hastalarında iki plasebo kontrollü faz III çalışması (1 gün boyunca günde iki defa favipiravir 1800 mg oral uygulama, ardından birincil sonlanım noktası ile 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg [1800 mg / 800 mg BID]* primer influenza semptomlarını** hafifletmek için gerekli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

Tablo 4: Primer analiz sonuçları (ITT Popülasyonu)

	Çalışma 1		Çalışma 2	
	Favipiravir (N=301)	Plasebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Plasebo (N=169)
Vaka sayısı	288	306	505	163
Ortalama [% 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 (Peto-Peto-Prentice test)	0,004		0,303	



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



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

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

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

Global Faz III Klinik Çalışmalar (Yetişkinler)

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

oseltamivir fosfata olan risk oranı (% 95 GA) 0,818 (0,707- 0,948) ve favipiravirin etkililiği gösterilmemiştir (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 Faz II Klinik Çalışmalar (Yetişkinler)

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 saatti (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 ısısını azaltmak için geçen süre. Hafifleme, tüm skorların 1 veya altında ve vücut ısısı 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

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

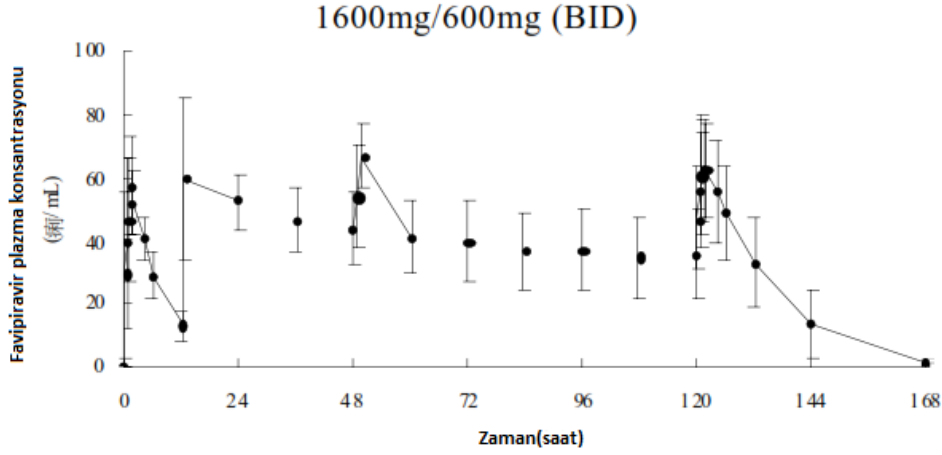
Dozaj		C _{maks} (mcg/mL) ¹	EAA (mcg·s/mL) ^{1,2}	T _{maks} (s) ³	T _{1/2} ⁴ (s)
1600 mg/ 600 mg BID	1.Gün	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75- 4)	4,8±1,1
	6.Gün	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75- 2)	5,6±2,3

1 Geometrik ortalama (%CV)

2 Gün 1: EAA 0-∞, Gün 6:EAA 0-t

3 Medyan (min,maks)

4 ortalama±SS



Şekil 4. Favipiravirin plazma konsantrasyonunun zaman akışı (ortalama $\pm$ SD)

AO (aldehid oksidaz) aktivitesi az görünen sağlıklı bir yetişkine 7 gün boyunca favipiravirin çoklu oral uygulamasını takiben, değişmemiş *ilacın tahmini EAA değeri 1. günde 1452,73 mcg. sa/ mL ve 7. günde 1324,09 mcg.sa / 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'dır.

Dağılım

Japon olmayanlarda sonuçlar;

Favipiravir 20 sağlıklı yetişkin erkek deneye 1 gün boyunca günde iki defa 1200 mg ve ardından 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg (1200 mg / 800 mg BID) oral yoldan uygulandığında, semedeki ilacın geometrik ortalama konsantrasyonu 18.341 mcg / mL 3. günde ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,053 mcg / mL. Sperm seviyeleri tedavinin bitiminden sonraki 7 gün içinde tüm deneklerde nicelik sınırının (0,02 mcg / mL) altına düştü. Spermada 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" dir.

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

Hayvan deneylerinde;

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

Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmemiş, çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) ile metabolize edilmiş ve kısmen ksantin oksidaz (KO) ile hidroksillenmiş bir formda metabolize

edilmiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı çalışmalarda, hidroksilat oluşumu 3,98 ila 47,6 pmol / mg protein / dakika arasında değişmekte ve AO aktivitesinin maksimum 12 defa bireysel olarak değişmesi gerçekleşmiştir. Hidroksilatlı formdan başka bir metabolit olarak insan plazması ve idrarında bir glukuronat konjugatı gözlenmiştir.

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Hepatik olan hastalarda AST (GOT) ve ALT (GPT) seviyesini yükseltebileceğinden dolayı hastalar yakından izlenmelidir. Favipiravir, hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh sınıflaması A ve B, her biri 6 hasta) 1 gün boyunca günde iki defa 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki defa 800 mg (1200 mg / 800 mg) hastalara oral olarak uygulandığında sağlıklı yetişkin deneklerle karşılaştırıldığında, 5. günde C_{maks} ve EAA hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda sırasıyla 1,6 kat ve 1,7 kat, orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda sırasıyla 1,4 kat ve 1,8 kat artmıştır. Favipiravir şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh sınıflaması C, 4 denek) 1 gün boyunca günde iki defa 800 mg ardından 2 gün boyunca günde iki defa 400 mg (800 mg / 400 mg BID) oral yoldan verildiğinde, sağlıklı yetişkin denekler, 3. günde C_{maks} ve EAA sırasıyla yaklaşık 2,1 kat ve 6,3 kat olmuştur.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan modellerinde terapötik etki

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

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

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

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

Jüvenil köpeklerde (8 haftalık) yapılan 1 aylık çalışmada letal dozdan daha düşük dozda (60

mg/kg/gün) verilmesinden 20 gün sonra ölüm vakaları gözlenmiştir. Jüvenil hayvanlarda (6 günlük 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

Povidon K-17
Kolloidal Silikon Dioksit
Hidroksipropil Selüloz
Krospovidon
Sodyum Stearil Fumarat
Hipromelloz
Talk
Titanyum dioksit
Demir oksit sarı

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 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

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

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2020/161

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:16.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ