

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAVİRA® 200 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 200 mg favipiravir içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat ..... 1,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Açık sarı, düz yuvarlak, film kaplı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonları

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde doz aşağıdaki şekilde verilir;

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

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

Kullanım süresi 5 gündür.

**Uygulama şekli:**

FAVİRA® oral olarak alınır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler****Böbrek yetmezliği:**

FAVİRA®'nın böbrek yetmezliği üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Ancak gut hastaları veya gut öyküsü olan hastalar ve hiperürisemi hastaları dikkatli kullanılmalıdır. (Bkz: Bölüm 4.4)

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravirin plazma düzeylerinde artışı bildirilmiştir

**Pediyatrik popülasyon:**

FAVİRA®'nın etkililiği ve güvenliliği konusunda pediyatrik hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

**Geriatrik popülasyon:**

FAVİRA®, yaşlılarda fizyolojik işlevlerini azalttığından, hastanın genel koşulları izlenerek dikkatle uygulanmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Favipiravire veya ilacın formülasyonunda bulunan herhangi bir içeriğe karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kullanılmamalıdır.

Gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

**4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

FAVİRA, sadece diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili veya yetersiz etkili olmadığı durumlarda influenza virüsü enfeksiyonlarında yeni veya bir yeniden ortaya çıkması durumunda kullanımı düşünülen bir ilaçtır ve bu tür grip virüslerine karşı bir önlem olarak da kullanılır.

İlacı uygularken, bu tür influenza virüslerine karşı karşı alınan önlemler dahil en son bilgileri edinin ve sadece uygun hastalara müdahale edin.

Favipiravir yeni veya yeniden ortaya çıkan influenza virüsü enfeksiyonları için kullanılmamıştır. Bu kısa ürün bilgisinde verilen advers reaksiyonlar ve klinik çalışma sonuçları hakkında bilgi, onaylanmış dozajdan daha düşük doz seviyeleri ve diğer ülkelerde yapılan klinik çalışmalarla Japonya klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

Favipiravirin onaylanmış dozaj ile etkinliğini ve güvenliğini incelemek için herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Onaylanmış dozaj, influenza virüsü enfeksiyonu olan hastalarda plasebo kontrollü bir faz I/II klinik çalışmasının sonuçları ve Japonya ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalardan elde edilen farmakokinetik veriler temel alınarak tahmin edilmiştir.

Japonya dışında yapılan farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma düzeylerinde artış bildirilmiştir. Nedensel ilişki bilinmemekle birlikte, favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirilmiştir.

Favipiravirin çocuklarda kullanımı mevcut değildir.

İnfluenza virüsü 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.

Tedavi influenza benzeri semptomların görülmesinden hemen sonra başlatılmalıdır. Gut hastaları veya gut öyküsü olan hastalar ve hiperürisemi hastalarında kan da ürik asit seviyesi artabilir ve semptomlar şiddetlenebilir.

Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmesi sebebiyle gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlarda favipiravir kullanılmamalıdır.

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. Tedavi sırasında gebelik şüphesi olur ise tedavi derhal kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır.

Favipiravir spermde tespit edilmiştir. İlacı erkek hastalara uygularken hasta riskler hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavi bitiminden sonra ve 7 gün boyunca cinsel ilişkide en etkili kontraseptif yöntemleri kullanmalıdır.

FAVİRA® laktoz içermesinden dolayı, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5.Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Favipiravir, sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez; çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) tarafından ve kısmen de ksantin oksidaz (XO) tarafından metabolize edilir. Favipiravir AO ve CYP2C8'i inhibe eder, ancak CYP'yi uyarmaz.

**FAVİRA®, aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır.**

<b>İLAÇLAR</b>	<b>BELİRTİLER, SEMPTOMLAR VE TEDAVİ</b>	<b>MEKANİZMA VE RİSK FAKTÖRLERİ</b>
Pirazinamid	Pirazinamid kandaki ürik asit seviyesini artırır. Pirazinamid günde bir kez 1,5 g ve FAVİPİRAVİR 1200 mg / 400 mg günde iki kez uygulandığı durumda, pirazinamid tek başına uygulandığında kan ürik asit seviyesi 11,6 mg/dl ve FAVİPİRAVİR ile kombinasyon halinde 13,9 mg/dl idi.	Renal tübülde ürik asitin yeniden emilimi, ilave olarak artar.

Repaglinid	Repaglinidin kan seviyesi artabilir ve repaglinide karşı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	CYP2C8'in inhibisyonu kandaki repaglinid seviyesini arttırır.
Teofilin	Favipiravirin kan seviyesindeki miktarını arttırabilir ve favipiravire karşı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	XO ile etkileşim favipiravirin kandaki seviyesini arttırabilir.
Famsiklovir Sulindak	Bu ilaçların etkililiği azalabilir.	AO'nun favipiravir tarafından inhibisyonu, bu ilaçların aktif formlarının kan seviyesindeki miktarını azaltabilir.

*In vitro*: Favipiravir doza ve zamana bağlı bir şekilde geri dönüşü olmayan aldehid oksidaz (AO)'ı ve doza bağlı bir şekilde CYP2C8'i inhibe ettiği görülmüştür. Ksantin oksidaz (XO) 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 sitokrom P-450 (CYP) üzerindeki indükleyici etkisi gözlenmemiştir.

### İlaç-İlaç Etkileşimi Klinik Çalışmalar:

#### Birlikte uygulanan ilaçların favipiravirin farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozaj	Favipiravir dozu	n	Dozlama süresi	Favipiravir için parametre oranı (%90 CI) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)	
				C <sub>maks</sub>	AUC
	6.gün güne iki kez 600 mg,	10	6 gün	1,33 [1,19, 1,15]	1,27 [1,15, 1,40]

Teofilin, 1-9 günde, günde iki kez 200mg 10. günde günde bir kez 200mg	7 ila 10. günde bir kez 600 mg		7 gün	1,03 [0,92, 1,15]	1,17 [1,04, 1,31]
Oseltamivir 1 - 5 günde günde iki kez 75 mg, 6. günde günde bir defa 75mg	5.gün 600 mg günde iki kez, 6.gün günde bir kez 600mg	10	6 gün	0,98 [0,87, 1,10]	1,01 [0,91, 1,11]
Raloksifen 1 -3 günde günde bir kez 60 mg <sup>1</sup>	1.gün'de günde iki kez 1200 mg, 2.gün iki kez 800mg, 3.gün bir kez 800mg	17	1 gün	1,00 [0,90, 1,10]	1,03 [0,95, 1,12]
			3 gün	0,90 [0,81, 0,99]	0,85 [0,79, 0,93]
Hidralazin 1 -5 günde, günde bir kez 5 mg	1.gün 1200mg / 400mg, 2-4 gün iki kez 400mg 5. günde günde bir kez 400 mg	14	1 gün	0,99 [0,92,1,06]	0,99 [0,92, 1,07]
			5 gün	0,96 [0,89, 1,04]	1,04 [0,96, 1,12]

<sup>1</sup> Japon olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

**Favipiravirin, birlikte uygulanan ilaçların farmakokinetiği üzerine etkileri**

Birlikte kullanılan ilaç ve dozaj	Favipiravir dozu	n	Dozlama süresi	Favipiravir için parametre oranı (%90 CI) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)	
				C <sub>maks</sub>	AUC
Teofilin, 1-9 günde, günde iki kez 200mg 10. günde günde bir kez 200mg	6.gün güne iki kez 600 mg, 7 ila 10. günde bir kez 600 mg	10	7 gün	0,93 [0,85, 1,01]	0,92 [0,87, 0,97]
			10 gün	0,99 [0,94, 1,04]	0,97 [0,91, 1,03]
Oseltamivir 1-5 günde günde iki kez 75 mg, 6. günde günde bir defa 75mg	5.gün 600 mg günde iki kez , 6.gün günde bir kez 600mg	10	6 gün	1,10 [1,06, 1,15]	1,14 [1,10, 1,18]
Asetaminofen 1-5 günde, günde bir kez 650mg <sup>1</sup>	1.gün iki kez 1200 mg, 2-4 gün günde iki kez 800 mg, 5. gün, günde bir kez 800mg	28	1 gün	1,03 [0,93, 1,14]	1,16 [1,08, 1,25]
			5 gün	1,08 [0,96, 1,22]	1,14 [1,04, 1,26]
Noretindron / Etinilestradiol kombinasyonu 1-5 günde, günde bir kez 1mg/0.035mg <sup>1</sup>	1. gün günde iki kez 1200 mg 2-4 gün günde iki kez 800mg, 5. gün, günde bir kez 800mg	25	12 gün <sup>2</sup>	1,23 [1,16, 1,30]	1,47 [1,42, 1,52]
			12 gün <sup>3</sup>	1,48 [1,42, 1,54]	1,43 [1,39, 1,47]

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

1 Japon olmayan popülasyon sonuçlarıdır.

2 Noretindon

3 Etinilestradiol

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara 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

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FAVİRA®'yı çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara uygularken, tedaviye başlamadan önce negatif gebelik testi sonucunu onaylanmalıdır. Tedavi sırasında hamilelikten şüpheleniliyorsa, tedaviyi derhal bırakılmalıdır.

Tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.



### **Gebelik dönemi**

FAVİRA<sup>®</sup>, gebe veya gebelik şüphesi olan kadınlara uygulanmaz. Klinik maruziyete benzer veya daha düşük maruziyet düzeylerine sahip hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler (sıçanlar) ve teratojenisite (maymunlar, fareler, sıçanlar ve tavşanlar) gözlemlenmiştir.

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

### **Laktasyon dönemi**

Hidroksillenmiş bir form olan favipiravirin ana metabolitinin anne sütüne dağıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle emziren kadınlarda FAVİRA<sup>®</sup> uygulanırken emzirme durdurulmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Favipiravir sperm içerisinde dağılır. Bu tıbbi ürün erkek hastalara uygulanırken tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun (erkekler kondom kullanmalıdır) kullanılması gerekliliği ve tüm riskler ile ilgili hasta bilgilendirmelidir.

Hayvan çalışmalarında, sıçanlarda (12 haftalık) ve genç köpeklerde (7 ila 8 aylık) testiste histopatolojik değişiklikler ve farelerde (11 haftalık) anormal sperm bulguları bildirilmiştir. İlaç kesildikten sonra bu çalışmalarda iyileşme veya iyileşme eğilimi gözlenmiştir.

### **4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörötik semptomlar bildirildiğinden ve bulanık görmeye de neden olabileceğinden hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

### **4.8.İstenmeyen etkiler**

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, FAVİRA<sup>®</sup>'nin içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

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 hiçbir zaman onaylanmış dozaj ile verilmemiştir. Japon klinik çalışmalarında 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 24 hastada (%4,79) kan ürik asit seviyesinin artması, 24 hastada (%4,79) ishal, 9 hastada (%1,80) nötrofil sayısında azalma, 9 hastada (1,80) AST (GOT) artışı içermiştir. %, 8 hastada (%1,60) ALT (GPT) artışı olarak belirtilmiştir.

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:**

Yaygın: Nötrofil sayısı azalma, beyaz kan hücresi sayısı azalma

Yaygın olmayan: Beyaz kan hücresi sayısında artış, retikülosit sayısı azalma, monositte artış

Bilinmiyor: Beyaz küre sayısı azalması, nötrofil sayısı azalması, trombosit sayısı azalması

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Anafilaksi

#### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Bilinmiyor: Bilinç bozukluğu, anormal davranış, hezeyan

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Halüsinasyon, sanrı, konvülsiyon

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın: Kanda ürik asit artışı, trigliseritte artış

Yaygın olmayan: Ürede glikoz, kan potasyumunda azalma

**Solunum, göğüs bozuklukları ve Mediastinal hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Astım, orofaringeal ağrı, rinit, nazofarenjit

Bilinmiyor: Pnömoni

**Gastrointestinal hastalıkları:**

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, onikiparmak bağırsağı ülseri, hematokezi, gastrit

Bilinmiyor: Kanamalı kolit

**Hepato-bilier hastalıklar:**

Yaygın: AST (GOT) artışı, ALT (GPT) artışı ve  $\gamma$ -GTP artışı

Yaygın olmayan: Bilirubinde artış, kanda ALP artışı

Bilinmiyor: Fulminan hepatit, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Hassasiyet, deride döküntü, egzama, kaşıntı

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz (TEN), Stevens-Johnson sendromu

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı

**Araştırmalar:**

Kan CK (CPK) artışı, idrarda kan, bademcikte polip, pigmentasyon dysgeusia, çürük, bulanık görme, göz ağrısı, baş dönmesi, supraventriküler ekstrasistoller

Süpheli 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 olmadığından semptomatik tedavi yapılmalıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviraller

ATC kodu: J05AX27

#### Etki mekanizması

Favipiravirin hücrelerde metabolize olduğu düşünülmektedir. Ribosil trifosfat formu (favipiravir RTP) ve bu favipiravir RTP, influenzada yer alan RNA polimerazı seçici olarak inhibe eder viral replikasyona neden olur. İnsana karşı faaliyet konusunda DNA polimerazlar  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ , favipiravir RTP (1000 mikromol/l)  $\alpha$  üzerinde inhibitör etki ve %9,1-13,5 inhibitör etki on üzerinde ve %11,7-41,2  $\gamma$  üzerinde inhibitör etki göstermemiştir. İnhibitör insan RNA'sında favipiravir RTP konsantrasyonu (IC50) polimeraz II, 905 mikromol/l'dir.

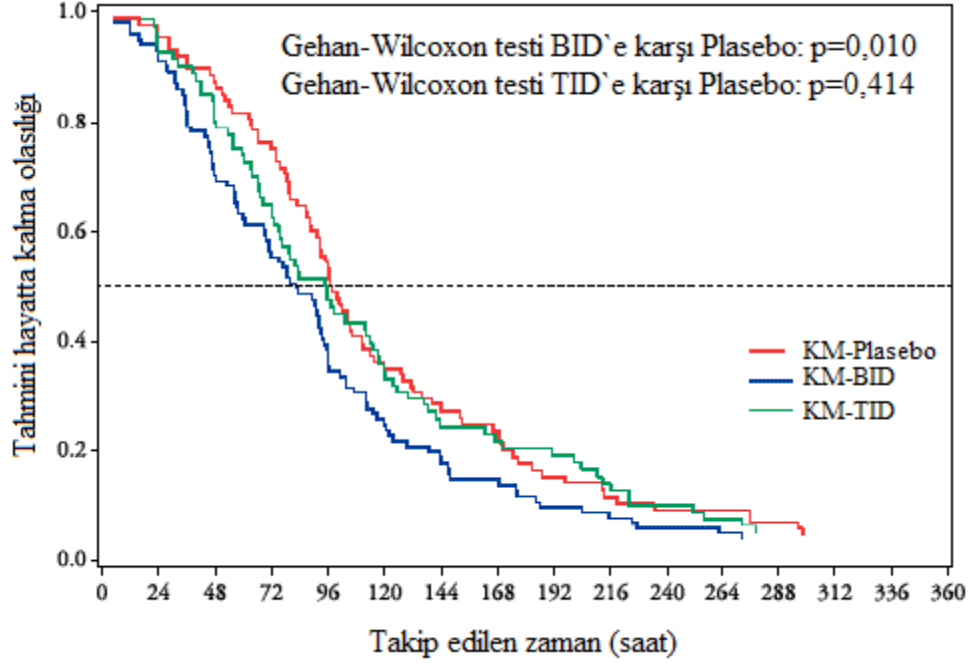
#### Klinik Çalışmalar

Japon olmayan popülasyona ait sonuçlar

A tipi veya B tipi influenza hastalarında plasebo kontrollü bir faz I/II çalışması yapılmıştır. (1800 mg/800 mg günde iki kez (BID), 1 gün boyunca günde iki kez favipiravir 1800 mg oral uygulama, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg; 2400 mg/600 mg günde üç kez (TID), 1 gün boyunca 2400 mg + 600 mg + 600 mg favipiravir oral uygulaması, ardından 4 gün boyunca günde üç kez 600 mg)

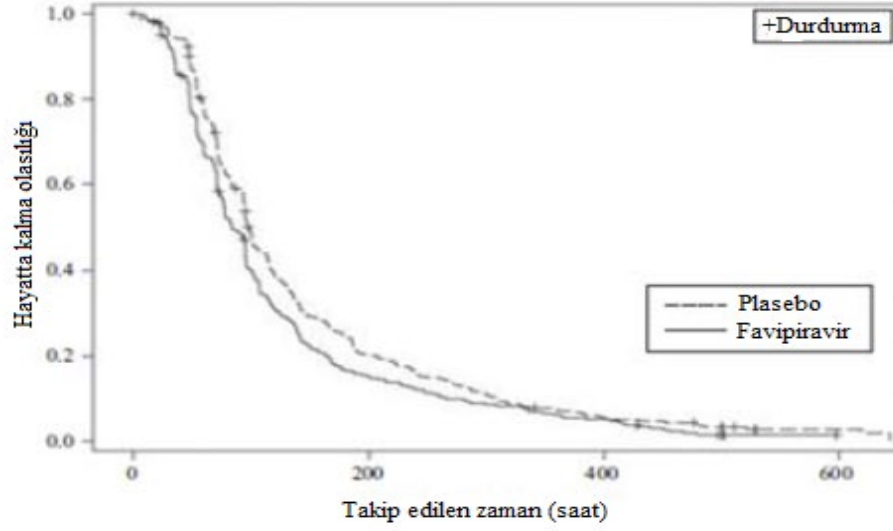
Birincil influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve ağrılar, yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek için gereken süre ilgili olarak, favipiravir 1800 mg/800 mg BID (101 hasta), influenza semptomlarını hafifletmede plaseboya kıyasla önemli bir farklılık göstermiştir (88 hasta) (p = 0,01, Gehan-Wilcoxon

testi), ancak favipiravir 2400 mg / 600 mg (TID) (82 hasta) önemli farkı gösteremedi (p = 0,414, Gehan Wilcoxon testi).

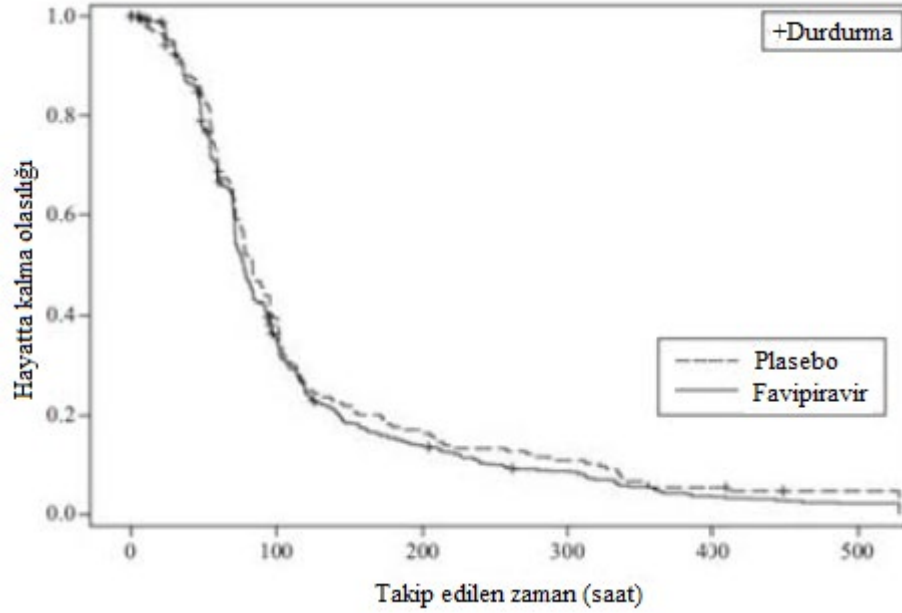


A tipi veya B tipi influenza hastalarında iki plasebo kontrollü faz III çalışması (1 gün boyunca günde iki kez favipiravir 1800 mg oral uygulama, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg [1800 mg / 800 mg (BID)]) primer influenza semptomlarını hafifletmek için gereken süre (*Çalışma 1*. 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı vücut ağrıları ve ağrılar, yorgunluk ve ateşin düzelmesi için gereken süre) (*Çalışma 2*. tüm influenza semptomlarının hiç olmaması veya hafif olması ve ateşin her ikisi de en az 21,5 saat korunarak düzelmesi olarak tanımlanmıştır.) tanımlanması için yapılmıştır.

<b>Primer Analizlerin Sonuçları (tedavi edilen popülasyon)</b>				
	<b>Çalışma 1</b>		<b>Çalışma 2</b>	
	Favipiravir (N=301)	Plasebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Plasebo (N=169)
Vaka sayısı	288	306	505	163
Medyan [%95 CI] (saat)	84,2 [77,1, 95,7]	98,6 [94,6, 107,1]	77,8 [72,3, 82,5]	83,9 [76,0, 95,5]
p-değeri	0,004		0,303	



**Çalışma 1.** 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı vücut ağrıları ve ağrılar, yorgunluk ve ateşin düzelmesi için gereken süre



**Çalışma 2.** hafifletme, tüm influenza semptomlarının hiç olmaması veya hafif olması ve ateşin her ikisi de en az 21,5 saat korunarak düzelmesi olarak tanımlandı.

#### Global faz III klinik çalışma (yetişkinler)

A veya B tipi influenza hastalarında (640 hasta (Japonya'da 467 hasta, Kore'de 55 hasta ve Tayvan'da 118 hasta) oseltamir fosfata karşı favipiravir'e küresel faz III çalışması (5 gün boyunca günde iki kez 75 mg) yapılmıştır.

Primer influenza semptomlarını (Primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve ağrı) ve vücut sıcaklığını "hafifletmek" için gereken süre, hafiflemenin ve sıcaklığın değişmediği durum olarak tanımlanmış, sayı 1 veya altına düştükten sonra sıcaklık 20°C ila  $\geq 65$  yaş için 38,0 °C'ın altına ve < 65 yaşın altındaki hastalar için 37,8 °C'ın altına düşmüştür.) hafifletmek için ortalama süre (% 95 CI), favipiravir grubu (377 hasta) için 63,1 saat (55,5, 70,4) ve oseltamivir fosfat grubu (380 hasta) 51,2 saat (45,9, 57,6) idi.

Primer influenza semptomlarını hafifletmek için favipiravir'in oseltamivir fosfata tehlike oranı (%95 CI) 0,818 (0,707, 0,948) idi ve favipiravir'in etkinliği kanıtlanmadı (p = 0,007, log-rank testi)

#### Japon olmayan yetişkinlerde faz II klinik çalışma

A tipi veya B tipi influenza (1000 mg / 400 mg BID, 1 gün boyunca günde iki kez 1000 mg favipiravir oral uygulaması, 4 gün boyunca günde iki kez 400 mg; mg / 800 mg BID oral 1 gün boyunca günde iki kez favipiravir 1200 mg ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg; günde iki kez plasebo) Primer influenza semptomları hafifletme 1000 için mg / 400 mg BID grubu (88 hasta) için ortalama süre (% 95 CI) 100.4 saat (82,4, 119,8), 1200 mg / 800 mg BID grubu (121 hasta) için 86.5 saat (79,2, 102,1) ve plasebo grubu (124 hasta) için 91,9 saat (70,3, 105,4) dir. Favipiravir grubu ve plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p> 0,05, Gehan-Wilcoxon testi; A genel tip I hatasını düzenlemek için çoklu karşılaştırmalar için adım azaltma yaklaşımı kullanılmıştır).

#### In vitro antiviral aktivite

Favipiravir EC<sub>50</sub> değeri 0,014-0,55 olan, tip A ve tip B influenza virüs laboratuvar suşları mcg/ml karşı antiviral aktivite gösterdi. Mevsimsel tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC<sub>50</sub> adamantana (amantadin ve rimantadin), oseltamivir veya zanamivir 0,03-0,94 ve sırasıyla 0,09-0,83 mcg/ml. A tipi influenza virüslerine karşı EC<sub>50</sub> (suşlar dahil) adamantan, oseltamivir veya zanamivir'e dayanıklı domuz kökenli tip A ve kuş kaynaklı tip A dahil yüksek patojenik suşlar (H5N1 ve H7N9 dahil) 0,06-3,53 mcg/ml. EC<sub>50</sub> tip A ve tip B influenza virüslerine karşı dayanıklı adamantan, oseltamivir ve zanamivir'e 0,09-0,47 mcg/ml ve çapraz direnç gözlenmemiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

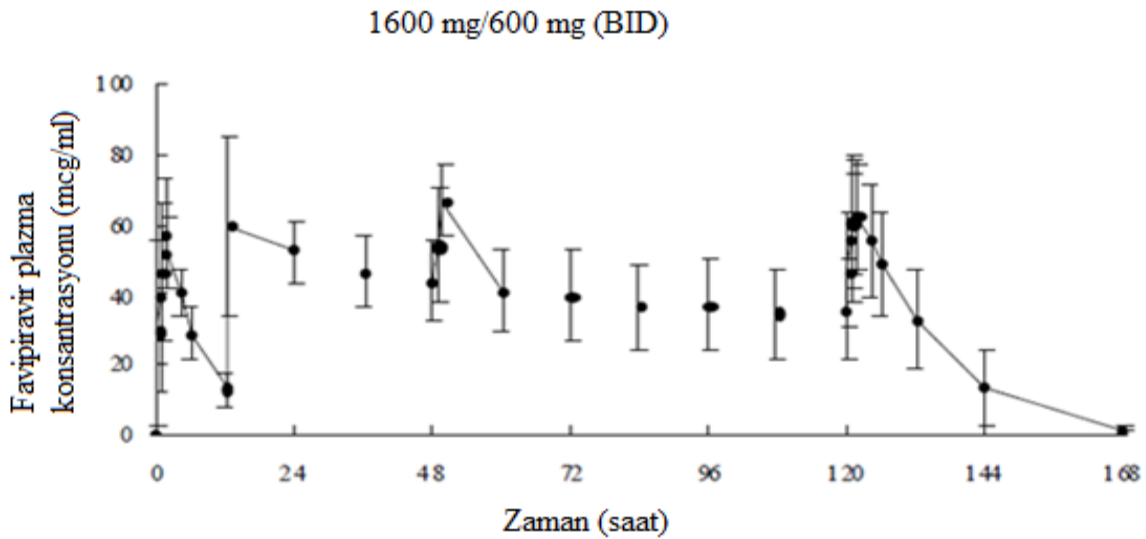
### Genel Özellikler:

#### Emilim:

Sekiz sağlıklı yetişkine, 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, daha sonra 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg, ardından bir gün günde bir kez 600 mg (1600 mg/600 mg BID) uygulanan favipiravir tedavisinde sonra, aşağıdaki tabloda farmakokinetik parametreler gösterilmektedir.

### Favipiravirin Farmakokinetik Parametreleri

Doz		Cmaks (mcg/ml)	AUC (mcg · saat/ml)	Tmaks (saat)	T1/2 (saat)
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





Favipiravirin çoklu oral uygulamasını takiben 7 gün, sağlıklı görünen bir yetişkine AO aktivitesi az görüldü, tahmini AUC'si değişmedi ve ilacın 1. günde 1452,73 mcg·saat/ml ve 7. günde 1324,09 mcg·saat/ml olduğu görüldü.

#### Dağılım:

Favipiravir, 20 sağlıklı yetişkin erkek deneğe 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg (1200 mg / 800 mg BID) uygulandığında, semendeki ilacın geometrik ortalama konsantrasyonu 18,341 idi. 3. günde mcg/ml ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,053 mcg/ml olarak bulundu. 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 idi.

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

Tek bir <sup>14</sup>C-favipiravir dozu maymunlara oral olarak uygulandığında, dokularda geniş bir şekilde dağıtıldı. Her dokunun radyoaktivitesi uygulamadan 0,5 saat sonra zirve yaptı ve plazmada radyoaktiviteye paralel olarak değişti. Akciğer dokularındaki radyoaktivitenin, plazmadakine oranı uygulamadan 0,5 saat sonra 0,51 idi ve ilaç hızla enfeksiyon bölgesi olarak kabul edilen solunum dokularına dağıtıldı. Böbrek radyoaktivitesi 2,66 oranıyla plazmadan daha yüksekti. Kemikler hariç her dokudaki radyoaktivite, uygulamadan sonraki 24 saat içinde zirvenin %2,8'ine düştü.

#### Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmedi, çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) ile metabolize edildi ve kısmen ksantin oksidaz (XO) ile hidroksillenmiş bir formda metabolize edildi.

İnsan karaciğer mikrozomlarını kullanan çalışmalarda, hidroksilat oluşumu 3,98 ila 47,6 pmol/mg protein/dakika ve bireyler arası AO aktivitesinin maksimum 12 kez değiştiği görüldü. İnsan plazmasında ve idrarında hidroksillenmiş formdan başka bir metabolit olarak bir glukuronat konjugatı gözlemlendi.

### Eliminasyon:

Favipiravir esas olarak idrara hidroksillenmiş bir form olarak atılmıştır ve az miktarda değişmemiş ilaç gözlenmiştir.

7 sağlıklı yetişkinle yapılan oral 7 günlük çoklu doz çalışmasında (günde 1200 mg + 400 mg, daha sonra 2. ve 6. günlerde günde iki kez 400 mg, ardından 7. gün'de günde bir kez 400 mg verilmiştir) son uygulamadan sonraki 48 saat boyunca değişmemiş ilacın ve hidroksillenmiş formun kümülatif idrar atılım oranı sırasıyla %0,8 ve %53,1 idi.

### Hastalardaki karakteristik özellikler

#### Karaciğer yetmezliği:

Favipiravir, hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh sınıflaması A ve B, her biri 6 hasta) 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg (1200 mg/800 mg) olan hastalara oral olarak uygulandığında sağlıklı yetişkin deneklerle karşılaştırıldığında, 5. günde  $C_{maks}$  ve EAA hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda sırasıyla yaklaşık 1,6 kat ve 1,7 kat ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sırasıyla 1,4 kat ve 1,8 kat olmuştur.

Favipiravir şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (Child-Pugh sınıflaması C, 4 denek) 1 gün boyunca günde iki kez 800 mg ardından 2 gün boyunca günde iki kez 400 mg (800 mg/400 mg BID) oral yoldan verildiğinde, sağlıklı yetişkin deneklerle karşılaştırıldığında, 3. günde  $C_{maks}$  ve AUC sırasıyla yaklaşık 2,1 kat ve 6,3 kat olmuştur.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravirin plazma düzeylerinde artışı bildirilmiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İnfluenza virüsleri A, (H7N9), A (H1N1) pdm09 veya A (H3N2 ile aşılınmış fare enfeksiyon modellerinde  $\leq 60$  mg / kg / gün dozunda favipiravirin 5 günlük oral uygulama ile, akciğer dokularında virüs titrelerinin azalması gözlenmiştir. İnfluenza virüsleri A ile (H3N2) veya A (H5N1), aşılınmış fare enfeksiyon modellerinde terapötik etki bir Favipiravirin 5 günlük oral yolla 30 mg / kg / gün doz uygulanmıştır. İnfluenza ile virüs A (H3N2) aşılınmış bir

SCID fare enfeksiyon modelinde, favipiravirin 30 mg / kg / gün dozunda oral uygulaması terapötik etki 14 gün gözlenmiştir.

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

Jüvenil köpeklerde (8 haftalık) yapılan 1 aylık çalışmada letal dozdan daha düşük dozda (60 mg/kg/gün) verilmesinden 20 gün sonra ölüm vakaları gözlenmiştir. Jüvenil hayvanlarda (6 günlük ratlar ve 8 haftalık köpeklerde) anormal yürüyüş, iskelet sistemi ve kas sistemi liflerinde atrofi ve papiler kaslarda dejenerasyon/nekroz/mineralizasyon bildirilmiştir.

Hayvan çalışmalarında ratlarda (12 haftalık) ve küçük köpeklerde (7-8 aylık) testislerde histopatolojik değişiklikler ve farelerde (11 haftalık) spermalarında anormal bulgular bildirilmiştir. Uygulama sonlandırıldıktan sonra iyileşme veya iyileşmeye eğilim gözlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Povidon

Kolloidal silikon dioksit

Hidroksipropil selüloz

Krospovidon

Sodyum stearil fumarat

Deiyonize su

Opadry II YELLOW (içeriği: hipromelloz, titanyum dioksit, laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı), polietilen glikol, sarı demir oksit)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 24 aydır.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 film tablet içeren Alüminyum-PVC blister ambalajda ve her kutuda 4 blister olarak kullanıma sunulmaktadır.

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7.RUHSAT SAHİBİ**

NOVELFARMA İlaç San ve Tic. Ltd. Şti.

Ümraniye/İSTANBUL

#### **8.RUHSAT NUMARASI**

2020/147

#### **9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**