KISA ÜRÜN BİLGİSİ

LOQULAR sadece diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda, yeni başlangıçlı veya tekrarlayan inflüenza virüs salgınlarında ve sağlık otoritesi, böyle influenza virüslerine 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.

LOQULAR 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 seviyeleriyle Japon klinik çalışmaları ve yurtdışı klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

UYARILAR

1. LOQULAR 'nın hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenite gözlemlendiği için, hamile olduğu bilinen veya şüphelenilen kadınlara ilacı vermeyin.
2. Üreme potansiyeline sahip kadınlara LOQULAR 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 kontraseptif yöntemleri kullanmalarını gerektiğini ayrıntılı bir şekilde anlatın-Tedavi sırasında gebelik şüphesi varsa, tedaviyi derhal kesmelerini ve bir doktora danışmalarını bildirin.
3. LOQULAR 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 bildirin. (erkeklerin prezervatif kullanması gereklidir). Ayrıca, hamile kadınlarla cinsel ilişki yaşamamalarını bildirin.
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. LOQULAR kullanımı öncesinde dikkatlice ilacın gerekliliğini değerlendirin.

KONTRENDİKASYONLAR

(LOQULAR aşağıdaki hastalarda kontrendikedir.)

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

ÖNLEMLER

1. LOQULAR sadece diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda, yeni başlangıçlı veya tekrarlayan inflüenza virüs salgınlarında ve 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. LOQULAR bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili değildir.
3. LOQULAR çocuklara uygulanmamıştır.

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOQULAR 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

Yardımcı madde(ler):

Her tablet,

Sodyum stearil fumarat 8,00 mg
Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde doz aşağıdaki şekilde verilir:

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

Kullanım süresi 5 gündür.

Uygulama şekli:

Oral yoldan kullanım içindir. Aç veya tok karnına kullanılabilir.

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 gözlendiğinden dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlıların fizyolojik fonksiyonları yavaşladığından LOQULAR, bu hastaların genel durumları izlenerek dikkatli kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Favipiravir veya ilacın içerdiği maddelerin (bölüm 6.1’de listelenmiştir) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde,

- Gebelik veya gebelik şüphesi durumunda (hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenite gözlenmiştir) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenite gözlenmesi nedeniyle gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlarda favipiravir kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.6).
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara favipiravir uygulamadan önce negatif gebelik testi onaylanmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince eşi ile birlikte en etkili kontrasepsiyon metodunun kullanılması ve tüm riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6). Tedavi sırasında gebelik şüphesi olur ise tedavi derhal kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır.
Favipiravir sperm içerisinde dağılır. Bu tıbbi ürün erkek hastalara uygulanırken tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun (erkekler kondom kullanmalıdır) kullanılması ve tüm riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Ayrıca gebe kadınlar ile cinsel ilişkiye girmemesi konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).
LOQULAR ile tedaviye başlamadan önce etkililiği ve riskleri (fetusa maruziyet sonucu riskler de dahil olmak üzere) hastalara ve aile bireylerine anlatılmalıdır.
Kullanımdan önce favipiravir kullanımının gerekliliği dikkatli bir şekilde incelenmelidir.
Favipiravir yalnızca yeni ya da yeniden ortaya çıkan bir influenza virüs salgınında diğer anti-influenza virüs ajanlarının yetersiz ya da etkisiz kaldığı durumlarda ve sağlık otoritesinin influenza virüslerine karşı önlem olarak bu tıbbi ürünü kullanım kararı alması halinde kullanılır.
Bu tıbbi ürün uygulanırken, influenza virüsleri gibi virüslere karşı önlem ile ilişkili devlet talimatı içeren güncel bilgi sağlanmalıdır ve yalnızca uygun hastalara reçete edilmelidir.
Favipiravir bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili değildir.
Favipiravirin çocuklarda kullanımı mevcut değildir.
Tedavi, influenza benzeri semptomların görülmesinden hemen sonra başlatılmalıdır.
Favipiravirin onaylanmış dozaj ile etkililiğini ve güvenliliğini 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. Nedensel ilişki bilinmemekle birlikte, favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirilmiştir.

Anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasına veya türüne bakılmaksızın, influenza virüsü enfeksiyonu olan hastalarda anormal davranış vakaları rapor edilmiştir (bkz. "Klinik açıdan anlamlı advers reaksiyonlar"). Anormal davranış nedeniyle düşme gibi kazalara karşı önleyici bir yaklaşım olarak, hastalar/aileleri, (i) anormal davranışların ortaya çıkabileceği ve (ii) hastalar evde tedavi edildiğinde, refakatçılar ve diğer kişiler ateş başlangıcından sonra en az 2 gün süreyle, düşme gibi kazalara karşı önleyici tedbirler almaları gerektiği konusunda yönlendirilmelidir.

Ciddi-anormal davranış

Kazaya yol açan okul çağındaki erkek çocuklarda ve küçük çocuklarda daha fazla rastlandığı ve belirtilerin 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.

LOQULAR, sodyum içerir. 1 mmol sodyum (Na) = 23 mg Na = 58.4 mg tuz (NaCl).
Bu bilgi tıbbi üründeki toplam sodyum miktarına dayanan eşikle ilgilidir.

Bu, reçete yazanlar için bilgi ve üründeki düşük sodyum düzeyi ile ilgilenen ebeveyn ve hastalara güvence sağlamak için esas en düşük sodyum diyetinde olan çocuklarda ve hastalarda kullanılan ürünlerle ilgilidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Favipiravir, sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez; çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) tarafından ve kısmen de ksantin oksidaz (XO) tarafından metabolize edilir. Favipiravir AO ve CYP2C8`i inhibe eder, ancak CYP`yi uyarmaz (Bkz Bölüm 5.2).

Favipiravir, aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır.

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

Favipiravir, *in vitro* olarak, doza ve zamana bağlı bir şekilde AO'yu geri dönüşümsüz olarak inhibe etmiş ve doza bağlı bir şekilde CYP2C8'i inhibe etmiştir. XO için inhibitör aktivite yoktur ve CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 için zayıf inhibitör aktivite vardır. Hidroksillenmiş metabolit; CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'e zayıf inhibitör aktivite göstermiştir, Favipiravirin CYP üzerinde indükleyici etkisi gözlenmemiştir.

İlaç-İlaç Etkileşimi Klinik Çalışmalar:

Birlikte uygulanan ilaçların favipiravirin farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozu	**Favipiravir dozu**	**n**	**Dozlama zamanı**	**Favipiravir için parametre oranı (%90 GA) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)**	
				C_{maks}	**AUC**
1-9.günler günde 2 kez 200 mg ve 10. gün günde tek doz 200 mg teofilin	6.gün günde iki kez 600 mg, 7 ila 10. günde bir kez 600 mg	10	6. gün	1,33 [1,19, 1,48]	1,27 [1,15, 1,40]
			7. gün	1,03 [0,92, 1,15]	1,17 [1,04, 1,31]
1-5. günler günde 2 kez 75 mg ve 6. gün tek doz 75 mg oseltamivir	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]
1 -3. günler günde bir kez 60 mg[1] raloksifen	1.gün 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]
1-5.günler günde tek doz 5 mg hidralazin	1.gün 1200mg / 400mg, 2-4. günler günde iki kez 400 mg, 5. günde bir kez 400 mg	14	1. gün	0,99 (0,92-1,06)	0,99 (0,92-1,07)
			5. gün	0,96 (0,89- 1,04)	1,04 (0,94-1,12)

1 Japon olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

Favipiravirin, birlikte uygulanan ilaçların farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte kullanılan ilaç ve dozaj	**Favipiravir dozu**	**n**	**Dozlama zamanı**	**Favipiravir için parametre oranı (%90 GA) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)**	
				C_{maks}	**AUC**

Teofilin, 1-9 günde, günde iki kez 200mg 10. günde günde bir kez 200 mg	6.gün günde iki kez 600 mg, 7 ila 10. günde bir kez 600 mg	10	7. gün	0,93 [0,85-1,01]	0,92 [0,87, 0,97]
			10. gün	0,99 [0,94-1,04]	0,97 [0,91, 1,03]
Oseltamivir 1-5 günde günde iki kez 75 mg, 6. günde günde bir defa 75mg	5.gün 600 mg günde iki kez, 6.gün günde bir kez 600mg	10	6. gün	1,10 [1,06, 1,15]	1,14 [1,10, 1,18]
Asetaminofen 1-5 günde, günde bir kez 650mg[1]	1.gün iki kez 1200 mg, 2-4 gün günde iki kez 800 mg, 5. gün, günde bir kez 800mg	28	1. gün	1,03 [0,93-1,14]	1,16 [1,08-1,25]
			5. gün	1,08 [0,96-1,22]	1,14 [1,04-1,26]
Noretindron / Etinilestradiol kombinasyonu 1-5 günde, günde bir kez 1mg/0.035mg[1]	1. gün günde iki kez 1200 mg 2-4 gün günde iki kez 800mg, 5. gün, günde bir kez 800mg	25	12. gün (noretindron)	1,23 [1,16-1,30]	1,47 [1,42-1,52]
			12. gün (etinil östradiol	1,48 [1,42-1,54]	1,43 [1,39-1,47]
Repaglinid 13. gün, günde bir kez 0,5[1] 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. günler günde 2 kez 400 mg ve 5. gün, günde bir kez 400 mg	14	1. gün	0,73 [0,67-0,81]	0,87 (0,78-0,97]
			5. gün	0,79 [0,71-0,88]	0,91 [0,82-1,01]

[1] Japon olmayan popülasyon sonuçlarıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir klinik etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Favipiravir gebelik veya gebelik şüphesi durumunda kullanılmamalıdır. Hayvan çalışmalarında klinik maruziyete benzer ve ondan daha düşük düzeylerde maruziyet durumunda erken embriyonik ölüm (sıçanlar) ve teratojenite (maymun, fare, sıçan ve tavşan) gözlenmiştir.
Favipiravir`in gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.
Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon döneminde LOQULAR verildiğinde, emzirmeyi bırakmalıdır. LOQULAR'ın majör metaboliti hidroksile formu anne sütünde bulunmuştur.
Favipiravir tedavisinde ilaç kesildikten sonra emzirebilir mi, emziremez mi, emzirecekse en az kaç gün beklenmesi gerektiğine ilişkin karar doktor tarafından verilmelidir.

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 olarak hasta bilgilendirmelidir.
Ayrıca hamile kadınlarla cinsel ilişkiye girilmemesi gerektiğini bildirin.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Favipiravir klinik çalışmalarda onaylanmış doz ile verilmemiştir. Japonya'da klinik çalışmalarda ve global faz III çalışmada (onaylanmış dozdan daha düşük doz düzeylerinde yürütülen çalışmalar) güvenlilik değerlendirmesinde 501 hastadan 100'ünde (%19,96) advers reaksiyonlar gözlendi. (anormal laboratuvar test değerleri içeren) Major advers reaksiyonlar, 24 hastada (%4,79) gözlenen kan ürik asit düzeylerinde artış, 24 hastada (%4,79) diyare, 9 hastada (%1,80) gözlenen nötrofil düzeylerinde azalma, 9 hastada (%1,80) gözlenen AST (GOT) düzeylerinde artış, 8 hastada (%1,60) gözlenen ALT (GPT) düzeylerinde artıştır. (Bkz "Klinik Çalışmalar")
Klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar
Anormal davranış (sıklık bilinmiyor): Her ne kadar nedensel ilişki bilinmese de İnfluenza virüs enfeksiyonu hastalarında anormal davranış (örneğin aniden kaçmak, ortalıkta dolaşmak) düşme kazası meydana gelebilir

Hastalar dikkatle izlenmeli ve herhangi bir anormallik gözlenirse tedavi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Beyaz kan hücresi sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma, trombosit sayısında azalma

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Şok, anafilaksi

Psikiyatrik hastalıklar:

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

Solunum göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Zatürre

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Hemorajik kolit

Hepato-biliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Fulminan hepatit, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz (TEN), okulo-mukokütanoz 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 azalma, nötrofil sayısında azalma, monosit artışı

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bulanık görme, göz ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Supraventiküler ekstrasistoller

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Kanda ürik asit artışı, kan trigliserit artışı

Yaygın olmayan: Kan potasyumda azalma, idrarda glikoz varlığı,

Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

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

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: İshal (%4,79)

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

Hepato-biliyer hastalıklar:

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

Yaygın olmayan: Kan ALP artışı, kan bilirubin artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

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

Araştırmalar

Yaygın olmayan: İdrarda kan, kan CPK düzeylerinde artış

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

Farmakovijilans Merkezi (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

LOQULAR aşırı dozda alınması durumunda toksik yan etkilere yol açabilir. Özel bir antidotu olmadığından semptomatik tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC Kodu: J05AX27

Etki mekanizması

Favipiravirin hücrelerde bir ribosil trifosfat formuna (favipiravir RTP) metabolize olduğu ve favipiravir RTP`nin influenza viral replikasyonunda yer alan RNA polimerazı seçici olarak inhibe ettiği düşünülmektedir. İnsan DNA polimerazları α, β, γ`ya karşı aktivite ile ilgili olarak, favipiravir RTP (1000 mikromol/L β, üzerinde inhibitör etki göstermez, β üzerinde %9,1-13,5 inhibitör etki ve γ üzerinde %11,7-41,2 inhibitör etki gösterir. İnsan RNA polimeraz II üzerindeki favipiravir RTP`nin inhibitör konsantrasyonu ($IC_{50}$) 905 mikromol/L `dir.

İn vitro antiviral aktivite:

Favipiravir tip A ve tip B influenza virüs laboratuvar suşlarına 0,014-0,55 mcg/mL EC_{50} değerlerinde antiviral aktivite göstermiştir.

Adamantanlara (amantadin, rimantadin), oseltamivire veya zanamivire dirençli suşlar da dahil olmak üzere mevsimsel tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC_{50} değerleri sırasıyla 0,03-0,94 ve 0,09-0,83 mcg/mL idi.

Yüksek patojenik suşları da (H5N1 ve H7N9) kapsayacak şekilde domuz orijinli ve kuş orijinli tip A influenza virüslerine (adamantan, oseltamivir veya zanamivire dirençli suşlar dahil olmak üzere) karşı EC_{50} değerleri 0,06- 3,53 mcg/mL idi.

Adamantanlara, oseltamivire ve zanamivire dirençli tip A ve tip B influenza virüslerine karşı EC_{50} değerleri 0,09-0,47 mcg/mL idi ve herhangi bir çapraz direnç gözlenmemiştir.

Direnç:

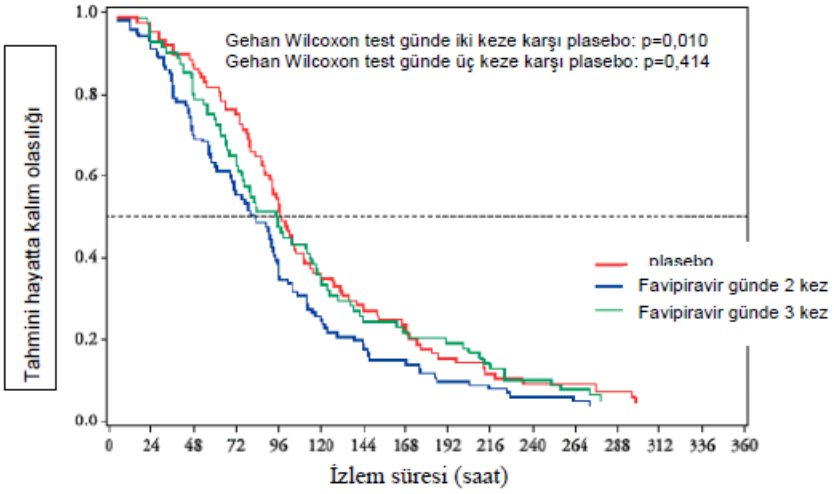
Favipiravir varlığında 30 pasajdan sonra A tipi influenza virüslerinin favipiravire duyarlılığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiş ve dirençli virüs seçilmemiştir. Global faz III çalışması da

dahil olmak üzere klinik çalışmalarda favipiravir dirençli influenza virüsleri oluşması ile ilgili bilgi elde edilmemiştir.

Klinik Çalışmalar:

Japon olmayan kişilerde yapılan çalışmalar

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



Şekil 1: İnfluenza semptomlarının hafiflemesine kadar geçen süre

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

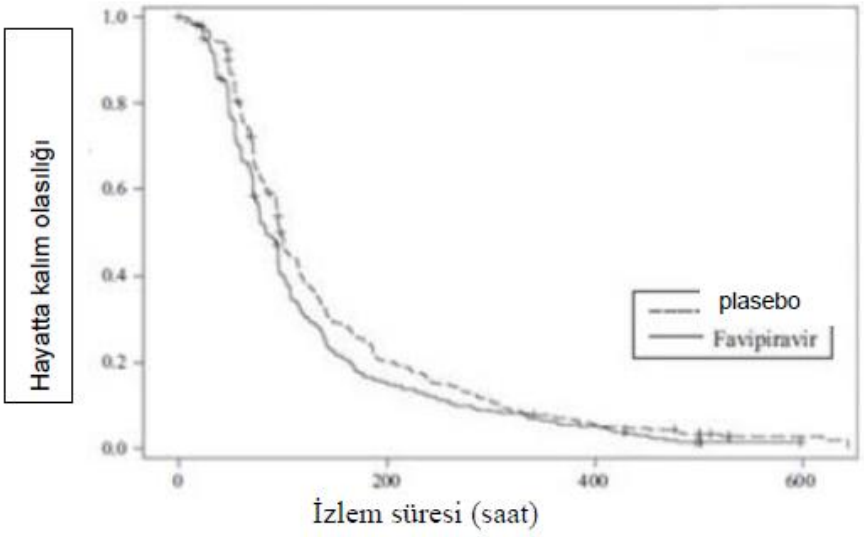
**6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nazal konjesyon, kas ağrısı, yorgunluk) ve vücut ısısını azaltmak için geçen süre

A tipi veya B tipi influenza hastalarında primer sonlanım noktasının primer influenza semptomlarının hafiflediği süre olan plasebo kontrollü iki faz III çalışma yürütülmüştür. (1 gün boyunca günde iki kez 1800 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg favipiravir oral uygulama [1800 mg /800 mg BID]; Çalışma 1 ve Çalışma 2 Favipiravir'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oral"dır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek

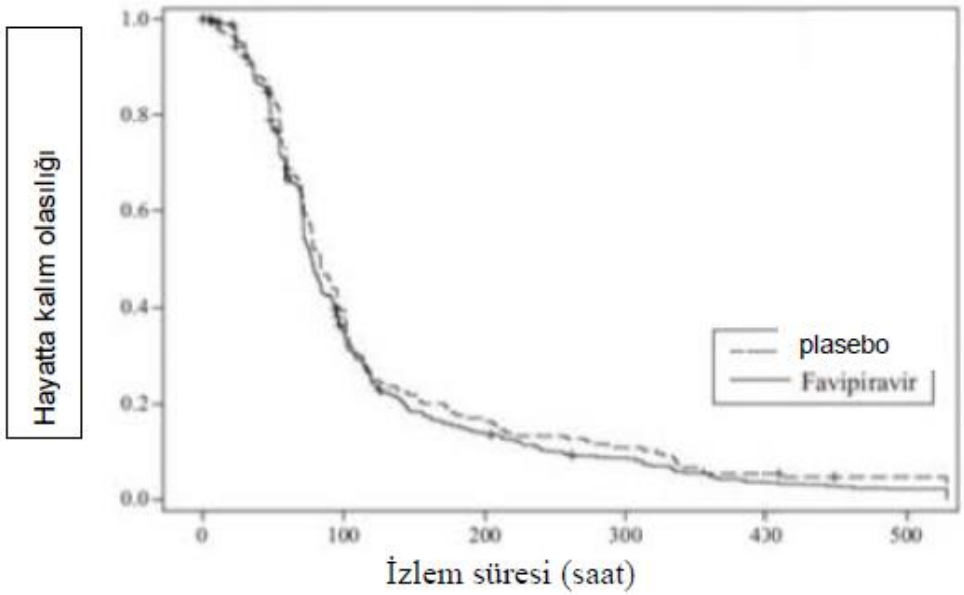
için gereken süredir. Hafifleme ise 6 grip semptomunun tamamının ya hiç bulunmadığı ya da hafif olduğu ve ateşin düzeldiği, her ikisinin de en az 21,5 saat devam ettiği koşul olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Birincil analizin sonuçları (Tedaviye alınan (ITT) popülasyon)

	Çalışma I		**Çalışma II**	
	Favipiravir (N=301)	Plasebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Plasebo (N=169)
Vaka sayısı	288	306	505	163
Medyan (%95 GA) (saat)	84,2 (77,1-95,7)	98,6 (94,6-107,1)	77,8 (72,3-82,5)	83,9 (76,0-95,5)
p değeri (Peto-Peto-Prentice test)	0,004		0,303	



Şekil 2: Primer değerlendirme kriterinin Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmesi (ITT popülasyon, Çalışma 1)



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

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

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

Global faz III klinik çalışması

Tip A veya tip B influenza hastalarında yürütülen global faz III klinik çalışmasında (640 hasta: 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) 63,1 saat (55,5-70,4) ve oseltamivir fosfat kolunda (380 hasta) 51,2 saatti (45,9-57,6). Primer influenza semptomlarının azalmasına kadar geçen sürede favipiravirin oseltamivir fosfata hazard oranı (%95 GA) 0,818 idi (0,707-0,948) ve favipiravirin etkililiği gösterilemedi (p=0,007, log-rank testi).

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

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

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

Japon olmayanlarda yürütülen faz II klinik çalışması

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

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

**6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, nazal konjesyon, kas ağrısı, yorgunluk) ve vücut ısısını azaltmak için geçen süre. Hafifleme, tüm skorların 1 veya altında ve vücut ısısı 20-65 yaş kişilerde $<38^0$C ve 65 yaş ve üzeri kişilerde $<37,8^0$C olmasını takiben 21,5 saat veya daha uzun süre veya daha uzun süre boyunca değişmeden kalması olarak tanımlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

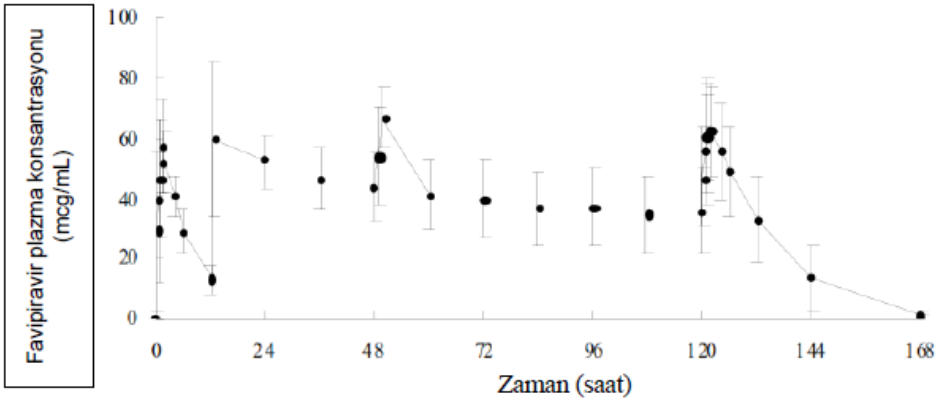
Genel özellikler

Emilim:

Aşağıdaki tablo, 8 sağlıklı yetişkinde 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, daha sonra 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg, ardından 1 gün boyunca günde bir kez 600 mg (1600 mg / 600 mg BID) oral uygulamadan sonra favipiravir'in farmakokinetik parametrelerini göstermektedir.

Dozaj		C_{maks} (mcg/mL)[1]	EAA (mcg·saat/mL)[1,2]	T_{maks} (saat)[3]	T1/2 (saat)[4]
1600 mg/600 mg günde 2 kez	1.gün	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75-4)	4,8±1,1
	6.gün	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75-2)	5,6±2,3

[1] Geometrik ortalama (% konsantre değer)
[2] Gün 1: $EAA_{0-\infty}$, Gün 6: EAA_{0-t}
[3]Medyan (min, maks)
[4] Ortalama±SS



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

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

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

Dağılım:

Japon olmayanlarda sonuçlar

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

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

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

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

Hayvan verileri:

Maymunlara tek doz C^{14} favipiravir oral olarak verildiğinde, geniş bir şekilde dokulara dağıldı. Her dokunun radyoaktivitesi uygulamadan sonra 0,5 saatte zirve yaptı ve plazmadaki radyoaktiviteye paralel değişim gösterdi. Akciğerlerdeki radyoaktivitenin plazmadaki radyoaktiviteye oranı ilacın alımını takiben 0,5 saatte 0,51 idi ve ilaç enfeksiyon yeri olarak düşünülen respiratuvar dokulara hızlı bir şekilde dağıldı. Böbreklerdeki radyoaktivite plazmadaki radyoaktiviteden yaklaşık 2,66 kat daha yüksekti. Her dokudaki radyoaktivite (kemikler hariç) ilacın alınmasından 24 saat sonra zirve değerin %2,8 ve daha altına kadar inmiştir.

Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez, çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) ile metabolize edilir ve kısmen ksantin oksidaz (XO) ile hidroksillenmiş bir formda metabolize olur. İnsan karaciğer mikrozomlarını kullanan çalışmalarda, hidroksilat oluşumu AO aktivitesinde bireyler arası maksimum 12 kat değişim ile 3,98 ila 47,6 pmol/mg protein/dakika arasında değişmektedir. Hidroksilatlı formdan farklı bir metabolit olarak insan plazması ve idrarında bir glukuronat konjugatı gözlenmiştir.

Eliminasyon:

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

****1.günde 1200 mg+400 mg, daha sonra 2.günden 6.güne kadar 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 oraldir".

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

İlk gün günde 2 kez 1200 mg ve sonraki 4 gün günde 2 kez (1200 mg/800 mg BID) 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.
Favipiravir'in onaylanmış dozajı "1 gün boyunca günde iki kez ağızdan 1600 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez ağızdan 600 mg"dır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

Hayvan çalışmalarında klinik maruziyete benzer ve ondan daha düşük düzeylerde maruziyet durumunda erken embriyonik ölüm (sıçanlar) ve teratojenisite (maymun, fare, sıçan ve tavşan) gözlenmiştir.
Juvenil 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 sıçanlarda ve 8 haftalık köpeklerde) anormal yürüyüş, iskelet sistemi kas liflerinde atrofi ve papiler kaslarda dejenerasyon/nekroz/mineralizasyon bildirilmiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K30

Hidroksi propil selüloz, L-HPC (LH 21)

Krospovidon

Kolloidal silikondioksit

Sodyum stearil fumarat

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

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde Alu/Alu–Al blister ambalajda 40 film kaplı tablet, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2020/199

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ