

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

**Favipiravir Egis 200 mg filmtabletta**

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg favipiravirt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sárga színű, kerek, mindkét oldalán enyhén domború, egyik oldalon stilizált „E641” jelzéssel ellátott, a másik oldalán jelöletlen filmtabletta.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Új vagy újra megjelenő influenzavírus-fertőzések kezelése (olyan esetekben, amikor más influenzavírus elleni gyógyszerek nem, vagy nem kellőképpen hatásosak).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A favipiravir ajánlott adagja felnőtteknek az 1. napon  $2 \times 1600$  mg, majd 4 napon át naponta  $2 \times 600$  mg. Az alkalmazás teljes időtartama 5 nap.

**Figyelmeztetés:** az adagolást az influenzaszerű tünetek megjelenését követően mielőbb meg kell kezdeni.

#### *Idősek*

Mivel az idős korban gyakran csökkentek a fiziológiás funkciók, idős betegeknél a favipiravirt körültekintéssel kell alkalmazni, az általános állapotuk nyomonkövetése mellett.

#### *Gyermekek*

A favipiravirt gyermekeknél nem alkalmazták, így gyermekek kezelésére nem javasolt.

#### *Vesekárosodás*

Enyhe és közepes fokú vesekárosodásban kevés adat áll rendelkezésre. Az adagolást az eddigi adatok szerint ilyenkor nem szükséges módosítani.

#### *Májkárosodás*

Enyhe és közepes fokú májkárosodásban kevés adat áll rendelkezésre. Ilyen esetben eddig az ajánlottól eltérő adagolást alkalmaztak: naponta kétszer 1200 mg favipiravir (naponta kétszer 6 tablettát) szájon át, 1 napig; ezt követően naponta kétszer 800 mg favipiravir (naponta kétszer 4 tablettát) szájon át, 4 napig (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Favipiravir Egis-t éhgyomorra kell bevenni.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert vagy gyanított terhesség (állatkísérletekben korai embrionális elhalást és teratogenitást figyeltek meg, lásd 4.4, 4.6 és 5.2 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Mivel a favipiravir állatkísérletekben korai embrionális elhalást és teratogenitást mutatott, ezért nem alkalmazható már ismert vagy gyanított terhesség esetén (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Fogamzóképes nőknél a kezelés megkezdése előtt a terhességet negatív terhességi teszttel ki kell zárni.

A kezelésben részesülő nőnek minden részletében el kell magyarázni a kockázatokat, és kellő alapossgal fel kell világosítani, hogy alkalmazzon ő is és partnere is hatékony fogamzásgátlási módszert a kezelés alatt és az azt követő 7 nap során. A beteget figyelmeztetni kell, hogy ha a kezelés során merül fel a terhesség gyanúja, a kezelést azonnal hagyja abba és forduljon orvoshoz (lásd 4.3, 4.6 és 5.2 pont).

A favipiravir bejut a spermába. A férfi betegeket tájékoztatni kell a teljes kockázatról, és kellő alapossgal fel kell világosítani, hogy alkalmazzanak (és partnerük is) hatékony fogamzásgátlási módszert (óvszert) a kezelés alatt és az azt követő 7 nap során. A férfiak figyelmét fel kell hívni arra, hogy várandós nővel ne lépjenek szexuális kapcsolatba (lásd 4.6 és 5.2 pont).

A kezelés megkezdése előtt magyarázza el részletesen (írott formában is) a gyógyszer hatásosságával és kockázataival kapcsolatos információkat (beleértve a magzati expozíció kockázatát) a betegeknek és családtagjaiknak. A gyógyszer rendelésekor a beteg írásbeli beleegyezését kell kérni, miután írásban tájékoztatást kapott a gyógyszer hatásosságára és kockázataira vonatkozó információkról (beleértve a magzati károsodás kockázatát is).

Gondosan mérlegelje a kezelés megkezdése előtt, hogy szükséges-e a favipiravir alkalmazása.

A favipiravir olyan gyógyszer, amelynek alkalmazása akkor fontolható meg, ha influenzavírus okozta új vagy visszatérő járvány alakul ki, és egyéb influenzaellenes gyógyszerek nem vagy nem teljesen hatásosak, és a hatóság úgy dönt, hogy ez a gyógyszer alkalmazható az adott vírus ellen. Ha ezt a gyógyszert készülni alkalmazni, szerezze be a legfrissebb információkat, köztük a hatóságok iránymutatását a vírus elleni küzdelemben felhasználható eszközökről/intézkedésekről, és ezt a gyógyszert csak a megfelelő betegek számára rendelje.

A favipiravirt korábban még nem alkalmazták új vagy visszatérő influenzajárvány esetén. A mellékhatásokról szerzett információk, továbbá az alábbiakban említett klinikai vizsgálatok eredményei Japánban végzett klinikai vizsgálatokból származnak, amelyekben alacsonyabb dózisokat alkalmaztak, mint a jóváhagyott dózis vagy a más országokban zajló klinikai vizsgálatokban alkalmazott dózis.

A favipiravirt nem alkalmazták gyermekeknél (lásd 4.2 pont).

A favipiravir engedélyezett adagolási rend szerinti alkalmazásának hatásosságának és biztonságosságának megállapítására nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Az engedélyezett adagolási rend egy, influenzavírus-fertőzésben szenvedő betegek placebokontrollos I./II. fázisú klinikai vizsgálatának eredményei, valamint japán és más országokbeli vizsgálatokból származó farmakokinetikai adatok alapján végzett becslésen alapul. Egy, Japánon kívül végzett farmakokinetikai vizsgálatban a májkárosodásban szenvedő betegeknél a favipiravir plazmaszintjének emelkedését jelentették (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Nincs elegendő tapasztalat a favipiravir alkalmazásával kapcsolatban időseknél, alapbetegségekben szenvedő betegeknél (beleértve a cukorbetegséget, anyagcsere-betegségeket, krónikus légzőszervi betegségeket, krónikus szívbetegséget), vagy károsodott immunrendszerű betegeknél, ezért a készítmény adagolása csak szoros ellenőrzés mellett történhet (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módjától és az influenzavírus-ellenes szer típusától függetlenül rendellenes magatartás eseteit jelentették influenzavírus-fertőzésben szenvedő betegeknél (lásd „Klinikailag jelentős mellékhatások”). A balesetek – például a rendellenes magatartás miatti elesés – megelőzése érdekében a betegeket, illetve családjukat figyelmeztetni kell, hogy (1) rendellenes magatartás jelentkezhet és (2) ha a betegeket otthon kezelik, a beteget gondozó személy (és a többi személy) tegyen megelőző intézkedéseket a balesetek – például a rendellenes magatartás miatti elesés – elkerülésére a láz jelentkezését követő legalább 2 napon át. Jellemzően iskoláskorú fiúknál, valamint kiskorúaknál jelentették súlyos rendellenes magatartás miatti elesés eseteit, és ismert, hogy a tünetek jelentkezésének valószínűsége a láz jelentkezését követő 2 napon belül nagyobb. A Favipiravir Egis gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél történő alkalmazásáról nincs megfelelő mennyiségű tapasztalat (lásd 4.2 pont).

Az influenzavírus-fertőzés szövődhet bakteriális fertőzésekkel és összetéveszhető az influenzaszerű tünetekkel. Igazolt vagy gyanított bakteriális fertőzés esetén a megfelelő intézkedéseket – például antibakteriális szerek alkalmazása – meg kell tenni.

A favipiravir csak kellő körültekintéssel alkalmazható az 1. táblázatban szereplő gyógyszerekkel (lásd 4.5 pont).

**1. táblázat:** A favipiravir csak kellő körültekintéssel alkalmazható az alábbi gyógyszerekkel:

Gyógyszerek	Jelek, tünetek és kezelés	A kölcsönhatás mechanizmusa és kockázati tényezői
Pirazinamid	A vér húgysavszintje megemelkedik. A pirazinamid napi egyszer 1500 mg-os és a favipiravir napi kétszer 1200 mg/400 mg-os dózisának alkalmazása esetén a vér húgysavszintje a pirazinamid egyedüli alkalmazása esetén 11,6 mg/dl volt, míg pirazinamid és favipiravir egyidejű alkalmazása esetén 13,9 mg/dl.	A húgysav renalis tubulusban végbemenő reabszorpciója additívan fokozódik.
Repaglinid	A repaglinid vérszintje emelkedhet, és a repaglinidre jellemző mellékhatások jelentkezhetnek.	A CYP2C8-gátlás növeli a repaglinid vérszintjét.
Teofillin	A favipiravir vérszintje emelkedhet és a favipiravirra jellemző mellékhatások jelentkezhetnek	A xantin-oxidázzal (XO) való kölcsönhatás növelheti a favipiravir vérszintjét.
Famciklovir, Szulindak	E gyógyszerek hatásossága csökkenhet.	A favipiravir aldehid-oxidáz (AO) enzimet gátló hatása csökkentheti e gyógyszerek aktív metabolitjainak vérszintjét.
Paracetamol	A paracetamol AUC-értéke 1,79-szorosára növekedhet.	A májkárosodás kockázata enyhén emelkedik.

*A favipiravir körültekintéssel alkalmazandó az alábbi betegeknél*

Olyan betegeknél, akik aktuálisan vagy korábban bármikor köszvényben szenvedtek, illetve a hyperurikaemiás betegeknél (a vér húgysavszintje emelkedhet, és a tünetek súlyosbodhatnak [lásd 4.8 pont]).

#### **A Favipiravir Egis nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

#### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

##### *In vitro* eredmények

*In vitro*: A favipiravir dózis- és időfüggő módon irreverzibilisen gátolta az aldehid-oxidázt és dózisfüggő módon gátolta a CYP2C8 enzimet. Nem gátolta a xantin-oxidázt és gyenge gátló aktivitást mutatott a CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimeknél. A hidroxilált metabolitok gyenge gátló hatással voltak a CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimekre. Nem figyeltek meg induktív hatást a favipiravirral CYP enzimeken.

### Gyógyszer-gyógyszer interakciók a klinikai vizsgálatokban

**2. táblázat:** Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek hatása a favipiravir farmakokinetikájára

Egyidejűleg alkalmazott hatóanyag és dózisa	Favipiravir adagolás	n	Az alkalmazás időpontja	A favipiravir paraméter-aránya (90%-os CI) (egyidejűleg/önmagában alkalmazott)	
				C <sub>max</sub>	AUC
			6. nap	1,33 (1,19; 1,48)	1,27 (1,15; 1,40)
			7. nap	1,03 (0,92; 1,15)	1,17 (1,04; 1,31)
Naponta 2×75 mg oszeltamivir az 1–5. napig; 1×75 mg a 6. napon.	2×600 mg az 5. napon; 1×600 mg a 6. napon	10	6. nap	0,98 (0,87; 1,10)	1,01 (0,91; 1,11)
			1. nap	1,00 (0,90; 1,10)	1,03 (0,95; 1,12)
			3. nap	0,90 (0,81; 0,99)	0,85 (0,79; 0,93)
			1. nap	0,99 (0,92; 1,06)	0,99 (0,92; 1,07)
			5. nap	0,96 (0,89; 1,04)	1,04 (0,96; 1,12)

*Megjegyzés:* A japán vizsgálatok eredményei

**3. táblázat:** A favipiravir hatása az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek farmakokinetikájára

Egyidejűleg alkalmazott hatóanyag és dózisa	Favipiravir adagolás	n	Az alkalmazás időpontja	Az együtt alkalmazott gyógyszer paraméter-aránya (90%-os CI) (egyidejűleg/önmagában alkalmazott)	
				C <sub>max</sub>	AUC
			7. nap	0,93 (0,85; 1,01)	0,92 (0,87; 0,97)
			10. nap	0,99 (0,94; 1,04)	0,97 (0,91; 1,03)
Naponta 2×75 mg oszeltamivir az 1–5. napig; 1×75 mg a 6. napon	Naponta 2×600 mg az 5. napon; 1×600 mg a 6. napon	10	6. nap	1,10 (1,06; 1,15)	1,14 (1,10; 1,18)

1×650 mg paracetamol az 1. és az 5. napon (lásd az 1. megjegyzést)	2×1200 mg az 1. napon; 2×800 mg a 2–4. napig; 1×800 mg az 5. napon	28	1. nap	1,03 (0,93; 1,14)	1,16 (1,08; 1,25)
			5. nap	1,08 (0,96; 1,22)	1,14 (1,04; 1,26)
			12. nap (lásd az 2. megjegyzést)	1,23 (1,16; 1,30)	1,47 (1,42; 1,52)
			12. nap (lásd az 3. megjegyzést)	1,48 (1,42; 1,54)	1,43 (1,39; 1,47)
Naponta 1×0,5 mg repaglinid a 13. napon (lásd az 1. megjegyzést)	2×1200 mg az 1. napon; naponta 2×800 mg a 2–4. napig; 1×800 mg az 5. napon	17	13. nap	1,28 (1,16; 1,41)	1,52 (1,37; 1,68)
			1. nap	0,73 (0,67; 0,81)	0,87 (0,78; 0,97)
			5. nap	0,79 (0,71; 0,88)	0,91 (0,82; 1,01)

1. megjegyzés: A japán vizsgálatok eredményei

2. megjegyzés: Noretindron

3. megjegyzés: Etililösztadiol

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

A favipiravir nem alkalmazható ismert vagy gyanított terhesség esetén (lásd 4.3 pont).

Állatkísérletekben korai embrionális elhalást (patkányoknál) és teratogenitást (majmoknál, egereknél, patkányoknál és nyulaknál) figyeltek meg a klinikai expozícióhoz hasonló vagy alacsonyabb expozíciós szintek esetében.

##### Szoptatás

Szoptató anya favipiravir-kezelése esetén a szoptatást abba kell hagyni. A favipiravir fő, hidroxilált metabolitja átjut az anyatejbe.

##### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a humán termékenységre gyakorolt hatásról (lásd 4.4 és 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A favipiravir nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A favipiravir még nem alkalmazták az engedélyezett adagolási rendnek megfelelően. Japán klinikai vizsgálatokban és a globális III. fázisú vizsgálatban (amelyekben az engedélyezett adagolásnál kisebb dózisokat alkalmaztak), a biztonságosság kiértékelése során 501 vizsgálati alanyból 100-nál (19,96%) figyeltek meg mellékhatásokat (beleértve a rendellenes laboratóriumi vizsgálatok eredményeit is). A legfőbb mellékhatások közé a következők tartoznak: a húgysavszint emelkedése a vérben 24 betegnél (4,79%), hasmenés 24 betegnél (4,79%), neutrofilszám-csökkenés 9 betegnél (1,80%), a GOT

szintjének emelkedése 9 betegnél (1,80%), illetve a GPT szintjének emelkedése 8 betegnél (1,60%) (lásd 5.1 pont).

#### Klinikailag jelentős mellékhatások

- **Rendellenes magatartás** (nem ismert gyakoriságú mellékhatás): Ugyan az ok-okozati összefüggés nem ismert, a rendellenes magatartás (például hirtelen futásnak eredés, illetve felalá járkálás) okozhat elesést az influenzában szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

#### Klinikailag jelentős mellékhatások (hasonló gyógyszerek esetén)

A következő klinikailag jelentős mellékhatásokat jelentették egyéb influenzavírus elleni hatóanyagok esetén. A betegek szoros megfigyelése szükséges, és ha bármilyen rendellenesség figyelhető meg, a kezelést abba kell hagyni és megfelelő intézkedéseket kell hozni.

- anaphylaxiás sokk
- pneumonia
- fulmináns hepatitis, májkárosodás, sárgaság
- toxikus epidermalis necrolysis (TEN), Stevens–Johnson-szindróma
- akut vesekárosodás
- fehérvérsejtszám-csökkenés, neutrofilszám-csökkenés, vérlemezkeszám-csökkenés
- neurológiai és pszichiátriai tünetek (zavartság, delírium, hallucináció, téveszme, görcsrohamok)
- haemorrhagiás colitis

#### Egyéb mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyike előfordul, a tünetek megfelelő kezelésére van szükség.

**4. táblázat: A favipiravir mellékhatásai szervrendszerek és gyakoriságok szerint**

Szervrendszer	Gyakoriság/Mellékhatás		
	≥1%	0,5 – <1%	<0,5%
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	neutrofilszám-csökkenés, fehérvérsejtszám-csökkenés		fehérvérsejtszám-emelkedés, retikulocitaszám-csökkenés, monocitaszám-emelkedés
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>		bőrkiütés	ekcéma, pruritus
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	a vér húgysavszintjének emelkedése (4,79%), a vér trigliceridszintjének emelkedése	glükóz kimutatható a vizeletben	a vér káliumszintjének csökkenése
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			az ízézés zavara, vertigo
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			homályos látás, szemfájdalom
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>			supraventricularis extrasystolék
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>			asthma, oropharyngealis fájdalom, rhinitis, nasopharyngitis, tonsilla polip
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	hasmenés (4,79%)	hányinger, hányás, hasi fájdalom	hasi diszkomfortérzés, duodenalis fekély, haematochezia, gastritis

<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	GOT-szint emelkedése, GPT-szint emelkedése, GGT-szint emelkedése		a vér alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése, a bilirubinszint emelkedése a vérben
<b>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</b>			pigmentáció, sérülések
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>			a vér kreatin-kináz (CPK) szintjének emelkedése, véres vizelet

Megjegyzés: a japán klinikai vizsgálatokban és a globális III. fázisú klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások (a jóváhagyott dózisonál alacsonyabb dózissal végzett vizsgálatok).

### Rezisztencia

Az influenza A-vírusok favipiravir-érzékenysége 30, favipiravir jelenlétében végzett passzázs követően is változatlan maradt, rezisztens vírusok nem szelektálódtak. Klinikai vizsgálatok során – beleértve a globális III. fázisú vizsgálatot – nem dokumentáltak favipiravir-rezisztens influenzavírusok kialakulásával kapcsolatos információt.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nem állnak rendelkezésre adatok.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, közvetlenül ható vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes szerek, ATC kód: J05AX27

#### Hatásmechanizmus

A favipiravir az influenza A- és B-vírus laboratóriumi törzseivel szemben antivirális aktivitást mutatott, az EC<sub>50</sub>-érték 0,014–0,55 mikrogramm/ml volt.

A szezonális influenzavírusokra – beleértve az adamantánvázas antivirális szerekre (amantadinra és rimantadinra), oszeltamivirre és zanamivirre rezisztens törzseket – vonatkozó EC<sub>50</sub>-érték influenza A-vírusoknál 0,03–0,94 mikrogramm/ml, influenza B-vírusoknál 0,09–0,83 mikrogramm/ml volt.

Az influenza A-vírusok esetében (beleértve az adamantánvázas antivirális szerekre, oszeltamivirre és zanamivirre rezisztens törzseket), mint például az A típusú sertésinfluenza és az A típusú madárinfluenza – beleértve a magas patogenitású törzseket (mint például a H5N1 és a H7N9) – az EC<sub>50</sub>-érték 0,06–3,53 mikrogramm/ml volt.

Az adamantánvázas antivirális szerekre, oszeltamivirre és zanamivirre rezisztens influenza A- és B-vírusokra vonatkozó EC<sub>50</sub>-érték 0,09–0,47 mikrogramm/ml volt, és keresztrezisztenciát nem figyeltek meg.

Az influenza A-vírus H7N9, H1N1 pdm09 és H3N2 törzseivel inokulált fertőzésszimulációs egérmodelleknél a ≤60 mg/ttkg/nap dózisban *per os* alkalmazott favipiravir 5 napig történő alkalmazása a tüdőszövetekben a vírus titereinek csökkenését eredményezte.

Az influenza A-vírus H3N2 és H5N1 törzseivel inokulált fertőzésszimulációs egérmockoknál terápiás hatás volt megfigyelhető a 30 mg/ttkg/nap dózisban *per os* alkalmazott favipiravir 5 napig történő alkalmazásakor.

Az influenza A-vírus H3N2 törzseivel inokulált SCID fertőzésszimulációs egérmockoknál terápiás hatás volt megfigyelhető a 30 mg/ttkg/nap dózisban *per os* alkalmazott favipiravir 14 napig történő alkalmazásakor.

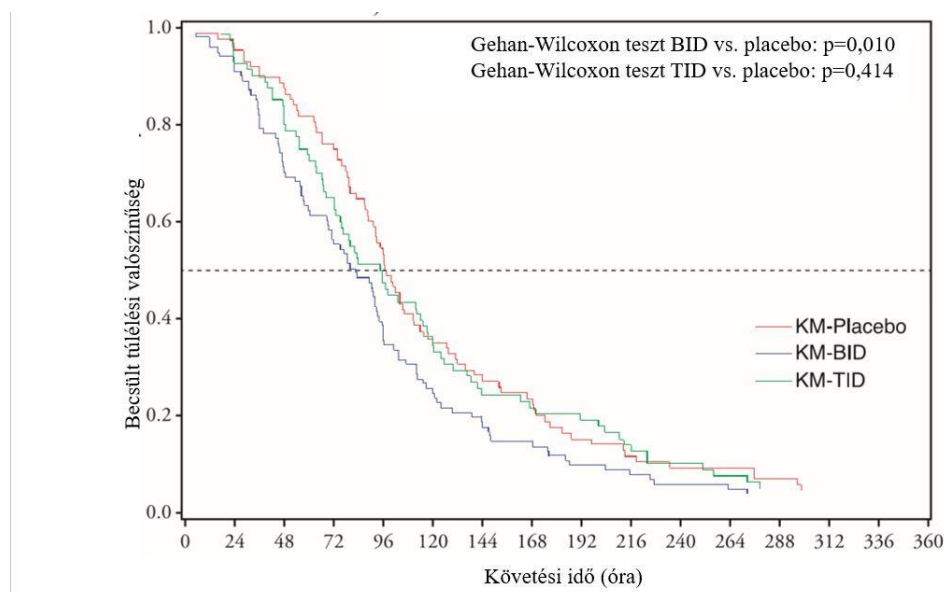
Jelenlegi ismereteink szerint a favipiravir a sejtben ribozil-trifoszfát származékká metabolizálódik (favipiravir-RTP), mely szelektíven gátolja az influenzavírus-replikációban részt vevő RNS-polimerázt. A humán alfa-, béta- és gamma-DNS-polimerázok tekintetében a favipiravir-RTP 1000 mikromol/l-es koncentrációban nem gátolta az alfa-, 9,1–13,5%-os gátló hatást fejtett ki a béta- és 11,7–41,2%-os gátló hatást fejtett ki a gamma-DNS-polimerázra. A humán RNS-polimeráz II-re vonatkozó gátló favipiravir-koncentráció (IC<sub>50</sub>) 905 mikromol/l volt.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### *A nem japán klinikai vizsgálatok eredményei*

I. és II. fázisú placebokontrollos vizsgálatokat végeztek A-típusú és B-típusú influenzás betegekkel (1800 mg/800 mg naponta kétszer, első nap kétszer 1800 mg, majd 4 napon keresztül napi kétszer 800 mg orálisan alkalmazott favipiravir; 2400 mg/600 mg naponta háromszor, első nap 2400 mg + 600 mg + 600 mg majd azt követően 4 napon keresztül napi háromszor 600 mg orálisan alkalmazott favipiravir [lásd a 4. megjegyzést]). Az elsődleges végpontot (lásd az 5. megjegyzést) tekintve az 1800 mg/800 mg naponta kétszer alkalmazott favipiravir (101 beteg) jelentős különbséget mutatott az influenza tüneteiből való felépülés idejében a placebocsoporthoz képest (88 beteg) ( $p = 0,01$ , Gehan–Wilcoxon-teszt), de a 2400 mg/600 mg naponta háromszor alkalmazott favipiravir nem mutatott jelentős különbséget ( $p = 0,414$ , Gehan–Wilcoxon-teszt).

#### **1. ábra:** Az influenza tüneteinek enyhüléséhez szükséges idő



4. megjegyzés: A favipiravir engedélyezett adagolása: első nap kétszer 1600 mg, ezt követően 4 napon keresztül naponta kétszer 600 mg orális alkalmazásban.

5. megjegyzés: az influenza 6 fő tüneteinek (köhögés, torokfájás, fejfájás, orrdugulás, a testszerte fellépő fájdalmak, kimerültségérzet (fáradtság) és a láz enyhüléséhez szükséges időtartam.

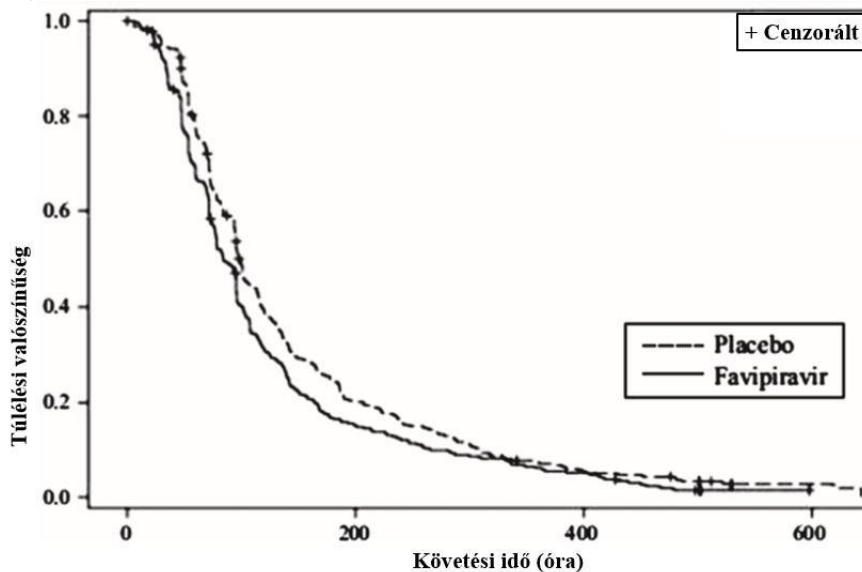
Két placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatot (1. és 2. vizsgálat) végeztek A- vagy B-típusú influenzavírus-fertőzésben szenvedő betegek bevonásával (az 1. napon  $2 \times 1800$  mg, majd 4 napon át  $2 \times 800$  mg *per os* alkalmazott favipiravir – 1800 mg/800 mg naponta kétszer [lásd a 6. megjegyzést]). Elsődleges végpontként az influenza fő tüneteinek enyhüléséhez szükséges időtartam szerepelt (lásd a 7. megjegyzést). Az eredmények az alábbiak voltak.

#### **5. táblázat:** A primer analízis eredményei (beválasztás szerinti populáció)

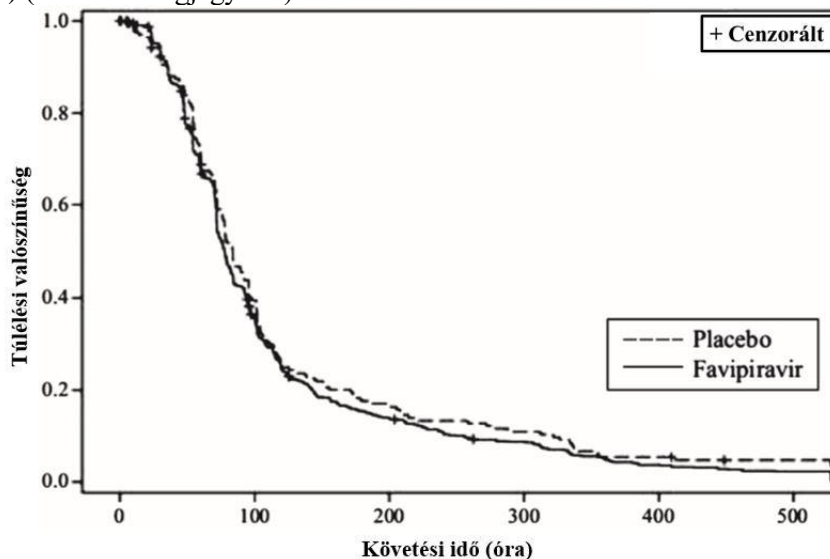


	1. vizsgálat		2. vizsgálat	
	Favipiravir n = 301	Placebo n = 322	Favipiravir n = 526	Placebo n = 169
események száma	288	306	505	163
Medián [95%-os CI] (óra)	84,2 (77,1; 95,7)	98,6 (94,6; 107,1)	77,8 (72,3; 82,5)	83,9 (76,0; 95,5)
p-érték (Peto–Peto–Prentice teszt)	0,004		0,303	

**2. ábra:** A Kaplan-Meier-analízis az elsődleges végpontra (beválasztás szerinti populáció, 1. vizsgálat; +cenzorált)



**3. ábra:** A Kaplan-Meier-analízis az elsődleges végpontra (beválasztás szerinti populáció, 2. vizsgálat; +cenzorált) (lásd a 8. megjegyzést)



6. megjegyzés: A favipiravir engedélyezett adagolása: első nap kétszer 1600 mg, ezt követően 4 napon keresztül naponta kétszer 600 mg orális alkalmazásban.

7. megjegyzés: az influenza 6 fő tüneteinek (köhögés, torokfájás, fejfájás, orrdugulás, testszerte jelentkező fájdalmas kimerültségérzet (fáradtság) és a láz enyhüléséhez szükséges időtartam. Az enyhülés definíciója: mind a 6 influenza tünet vagy teljesen rendeződik vagy enyhe, és a láz elmúlt, továbbá mindkettő legalább 21,5 órán át áll fenn.

8. megjegyzés: Peto-Peto-Prentice teszt.

### III. fázisú, globális klinikai vizsgálat (felnőttek)

A favipiravirral és az oszeltamivirrel végzett összehasonlító III. fázisú globális vizsgálatot (az alkalmazott favipiravir adagolás eltért az engedélyezettől (lásd a 9. megjegyzést), oszeltamivir-foszfát adagolás: 2×75 mg 5 napon át) A-, illetve B-típusú influenzavírus fertőzésben szenvedő betegekkel végezték (összesen 640 beteg, amelyből 467 japán, 55 koreai és 118 tajvani volt). Az influenza fő tüneteinek enyhüléséhez szükséges idő medián értéke (lásd a 10. megjegyzést) a favipiravir-csoportban (377 beteg) 63,1 (55,5; 70,4) óra, míg az oszeltamivir-foszfát-csoportban (380 beteg) 51,2 (45,9; 57,6) óra volt. A favipiravir oszeltamivir-foszfátra vonatkoztatott kockázati aránya (relatív hazard [HR]) (95%-os CI) az influenza fő tüneteinek enyhülése tekintetében 0,818 (0,707–0,948) volt, és a favipiravir hatásosságát nem igazolták ( $p = 0,007$  log-rank teszt).

9. megjegyzés: az 1. napon 1200 mg + 400 mg, majd 4 napon át 2×400 mg. A favipiravir engedélyezett *per os* adagolása az 1. napon 2×1600 mg, majd 4 napon át 2×600 mg.

10. megjegyzés: az influenza 7 fő tünetének (köhögés, torokfájás, fejfájás, orrdugulás, testszerte jelentkező fájdalmak, kimerültségérzet (fáradtság) és láz) enyhüléséhez szükséges időtartam a vizsgálati gyógyszer adagolásának megkezdését követően. Az enyhülés definíciója: olyan állapot, amikor a vizsgáló orvos által a betegnapló adatai alapján értékelt minden pontszám 21,5 órán át vagy tovább változatlan marad, miután mindegyik pontszám  $\leq 1$  értéket vett fel.

### II. fázisú, nem japán betegeken végzett vizsgálatok eredményei (felnőttek)

Placebokontrollos II. fázisú klinikai vizsgálatot végeztek favipiravirral A-típusú és B-típusú influenzában szenvedő betegekkel (1000 mg/400 mg naponta kétszer, első nap kétszer 1000 mg, majd 4 napon keresztül napi kétszer 400 mg *per os* alkalmazott favipiravir; 1200 mg/800 mg naponta kétszer, első nap 1200 mg kétszer majd azt követően 4 napon keresztül napi háromszor 800 mg *per os* alkalmazott favipiravir; placebo naponta kétszer) (lásd a 11. megjegyzést). Az influenza fő tüneteinek (lásd a 12. megjegyzést) enyhítéséhez szükséges medián idő (95%-os CI) 10,4 óra (82,4–119,8) volt az 1000 mg/400 mg naponta kétszer csoportban (88 beteg), 86,5 óra (79,2–102,1) volt az 1200 mg/800 mg naponta kétszer csoportban (121 beteg) és 91,9 óra (70,3–105,4) volt a placebo csoportban (124 beteg). Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség bármely favipiravir-csoport és a placebo csoport között ( $p < 0,05$ , Gehan–Wilcoxon-teszt; lépcsőzetes megközelítéssel próbálták szabályozni az elsőfajú hiba teljeskörű előfordulását a különböző összehasonlításokban).

11. megjegyzés: A favipiravir engedélyezett adagolása: első nap kétszer 1600 mg, ezt követően 4 napon keresztül naponta kétszer 600 mg orális alkalmazásban.

12. megjegyzés: az influenza 6 fő tünetének (köhögés, torokfájás, fejfájás, orrdugulás, testszerte jelentkező fájdalmak, kimerültségérzet (fáradtság) és a láz enyhüléséhez szükséges időtartam. Az enyhülés definíciója: a 6 influenza tünet mindegyike rendeződött vagy enyhe, és a láz elmúlt, továbbá mindkettő legalább 21,5 órán át áll fenn, miután mindegyik pontszám értéke  $\leq 1$  lett és a testhőmérséklet a 20 – <65 évesek esetében 38,0 °C alá, míg a  $\geq 65$  éveseknél 37,8 °C alá csökkent.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Az 2. táblázat a favipiravir farmakokinetikai paramétereit mutatja be 8 egészséges felnőtt bevonásával végzett vizsgálat eredményei alapján (az első napon 2×1600 mg telítő dózis, majd 4 napig 2×600 mg, az utolsó napon 1×600 mg *per os* dózis).

6. táblázat: A favipiravir farmakokinetikai paramétereit

Dózis		$C_{max}$ (mikrogramm/ml) 13. megjegyzés	AUC (mikrogramm×óra/ml) 13., 14. megjegyzés	$T_{max}$ (óra) 15. megjegyzés	$T_{1/2}$ (óra) 16. megjegyzés
	1. nap	64,56 (17,2)	446.09 (28,1)	1,5 (0,75; 4)	4,8±1,1

	6. nap	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75; 2)	5,6±2,3
--	-----------	-----------------	------------------	------------------	---------

13. megjegyzés: geometriai átlag (CV%)

14. megjegyzés: 1. nap:  $AUC_{0-\infty}$ , 6. nap:  $AUC_t$

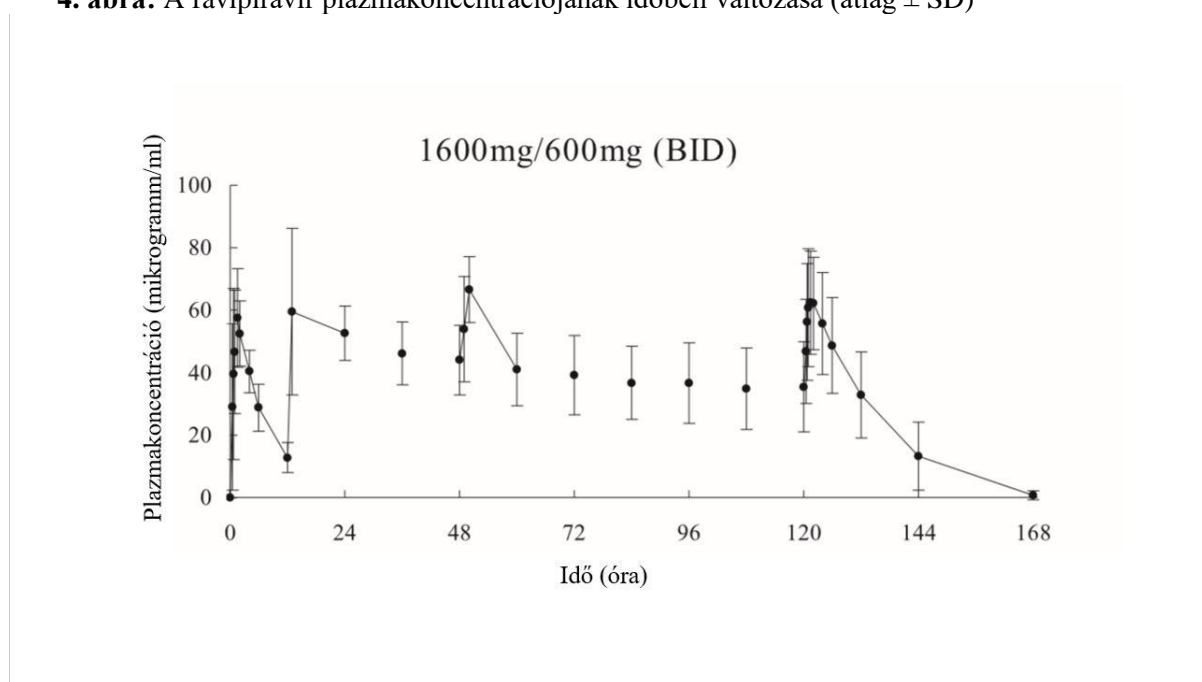
15. megjegyzés: medián (minimum/maximum)

16. megjegyzés: átlag ± SD (standard deviáció)

A favipiravir 7 napon át történő ismételt *per os* alkalmazását követően (lásd a 17. megjegyzést) egy egészséges felnőttnél, aki csekély AO aktivitást mutatott, az intakt hatóanyag becsült AUC értéke az 1. napon 1452,73 mikrogramm×óra/ml, míg a 7. napon 1324,09 mikrogramm×óra/ml volt.

17. megjegyzés: Az 1. napon 1200 mg + 400 mg, majd a 2–6. napon 400 mg naponta kétszer, amelyet a 7. napon 400 mg/nap adagolás követ. A favipiravir engedélyezett adagolása 1600 mg naponta kétszer *per os* egy napon át, majd ezt követően 600 mg naponta kétszer *per os* 4 napon át.

4. ábra: A favipiravir plazmakoncentrációjának időbeli változása (átlag ± SD)



BID = naponta kétszer

#### Eloszlás

Amikor a favipiravirt 20 egészséges felnőtt férfinnél *per os* alkalmazták (az első napon 1200 mg naponta kétszer, majd 4 napig 800 mg naponta kétszer) (lásd a 18. megjegyzést), akkor az ondóban található hatóanyagkoncentráció mértani középértéke a 3. napon 18,341 mikrogramm/ml volt, és a kezelés végét követő második napon 0,053 mikrogramm/ml volt. Egy héttel a kezelés után minden vizsgálati alany ondójában mért hatóanyagkoncentráció a meghatározási határ (0,02 mikrogramm/ml) alatt volt. A 3. napon a hatóanyagkoncentráció az ondóban átlagosan 0,53-szorosa volt a plazmában mért értékhez képest, a kezelés végét követő második napon pedig 0,45-szorosa volt.

18. megjegyzés: A favipiravir engedélyezett adagolása 1600 mg naponta kétszer *per os* egy napon át, majd ezt követően 600 mg naponta kétszer *per os* 4 napon át.

A szérumfehérje-kötési arány 0,3–30 mikrogramm/ml koncentrációnál 53,4–54,4% volt (*in vitro*, centrifugális ultraszűrés).

#### Biotranszformáció

A favipiravir nem metabolizálódik a citokróm P450 (CYP) enzimrendszeren keresztül, leginkább az aldehid-oxidáz (AO), részben pedig a xantin-oxidáz (XO) metabolizálja (utóbbi esetben hidroxilált forma jön létre). Humán májmikroszómákkal végzett vizsgálatokban a hidroxilált forma képződése

3,98 és 47,6 pmol/mg fehérje/perc között volt, az AO-aktivitás egyének közötti maximális eltérése legfeljebb 12-szeres volt. Glükuronid-konjugátumot – mint a hidroxilált formától eltérő metabolitot – figyeltek meg az emberi plazmában és vizeletben.

### Elimináció

A favipiravir főleg hidroxilált formában ürült a vizelettel, míg a gyógyszert változatlan formában csak kis mennyiségben figyeltek meg. Egy 7 napos, *per os* alkalmazásra vonatkozó, többszörös dózisú vizsgálatban (lásd a 19. megjegyzést), 6 egészséges felnőttél, a gyógyszer változatlan formájának kumulatív vizeletkiválasztási aránya az utolsó beadást követő 48 óra alatt 0,8%, a hidroxilált forma esetében pedig 53,1% volt.

19. megjegyzés: az 1. napon 1200 mg + 400 mg naponta kétszer, majd a 2–6. napon 2×400 mg, végül a 7. napon 1×400 mg. A favipiravir engedélyezett *per os* adagolása az 1. napon 2×1600 mg, majd 4 napon át 2×600 mg.

### Különleges betegcsoportok

#### Májkárosodás

Amikor a favipiravirt *per os* adagolták enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh A és B stádium, egyenként 6 beteg) az első napon 1200 mg naponta kétszer, majd 4 napig 800 mg naponta kétszer dózisban (lásd a 20. megjegyzést), egészséges felnőttekkel összehasonlítva az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a  $c_{max}$  körülbelül 1,6-szeres, az AUC 1,7-szeres volt az 5. napon, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél pedig a  $c_{max}$  1,4-szeres, illetve az AUC 1,8-szeres volt. Amikor a favipiravirt *per os* adagolták súlyos májkárosodásban szenvedőknek (Child-Pugh C besorolás, 4 beteg) az első napon 800 mg naponta kétszer, majd 2 napig 400 mg naponta kétszer dózisban, egészséges felnőttekkel összehasonlítva a  $c_{max}$  körülbelül 2,1-szeres és az AUC 6,3-szeres volt a 3. napon.

20. megjegyzés: a favipiravir engedélyezett adagolása 1600 mg naponta kétszer *per os* egy napon át, majd ezt követően 600 mg naponta kétszer *per os* 4 napon át.

#### Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

A favipiravirt még nem alkalmazták gyermekeknél.

Nyolchetes kutyákkal végzett, egy hónapos vizsgálatban, 20 nap után halálesetekről számoltak be, 60 mg/ttkg/nap adagolásnál, ami alacsonyabb dózis, mint a fiatal (7–8 hónapos) kutyák letális dózisa. Fiatal állatoknál (6 napos patkányoknál és 8 hetes kutyáknál) rendellenes járásról, a vázizomrostok atrofijáról és vakuolizációjáról, a papilláris izom degenerációjáról, nekrozisáról és mineralizációjáról számoltak be.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### *Farmakokinetikai vizsgálatok*

Amikor a <sup>14</sup>C-favipiravir egyszeri orális dózisát adták majmoknak, a szövetekben történő hatóanyageloszlás nagymértékű volt. Az egyes szövetekben az alkalmazást követően fél órával mérték a radioaktivitás csúcstértékét, amely a plazmában mért radioaktivitás mértékével párhuzamosan változott. A tüdőben mért radioaktivitás 0,51-szorosa volt a plazmában mért értékhez képest az alkalmazást követő fél órával, és a hatóanyag gyorsan oszlott el a fertőzés helyének számító légzőszervi szövetekben. A vesében mért radioaktivitás 2,66-szor nagyobb volt a plazmában mért értékhez képest. Az egyes szövetek, kivéve a csontszövet, radioaktivitása a csúcstérték ≤ 2,8%-ára csökkent az alkalmazást követő 24 órán belül.

#### *Teratogenitási és reprodukív vizsgálatok*

Állatkísérletek során patkányoknál (12 hetes állatok) és fiatal kutyáknál (7–8 hónapos állatok) a here hisztopatológiai elváltozásait írták le, valamint egerek (11 hetes állatok) vizsgálatakor kóros spermiumok fordultak elő. Ezekben a vizsgálatokban a beadás felfüggesztését követően a zavarok helyreállítását tapasztalták vagy helyreállításukra utaló jeleket figyeltek meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

## 6.1 Segédanyagok felsorolása

### Tablettamag

kroszpovidon  
povidon  
kolloid szilícium-dioxid,  
nátrium-sztearil-fumarát

### Filmbevonat

polivinil-alkohol-polietilén-glikol ojtott kopolimer (E 1209)  
talkum (E 553b)  
titán-dioxid (E 171)  
zsírsavak mono- és digliceridjei (E 471)  
polivinil-alkohol (E 1203)  
sárga vas-oxid (E 172)

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 hónap

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó!

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4×10 db filmtabletta (OPA/Al/PVC//Al) buboréksomagolásban és dobozban.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

**Megjegyzés: ☒ (egy keresztes)**

**Osztályozás: II. csoport**

**Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. AZ ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Egis Gyógyszergyár Zrt.  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.  
Magyarország

## 8. AZ ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-23789/01 4x10 filmtabletta (OPA/Al/PVC//Al) buboréksomagolásban

## 9. AZ ENGEDÉLY KIADÁSÁNAK DÁTUMA

2020. december 18.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2020. december 18.