

Favipiravir comprimate 200 mg FABIFLU

Precauții

Deoarece au fost observate decese embrionare timpurii și teratogenitate în studiile pe animalele care au administrat favipiravir, nu administrați medicamentul femeilor însărcinate sau suspectate că ar fi însărcinate.

Când administrați favipiravir femeilor aflate în vârstă fertilă, înainte de a începe tratamentul asigurați-vă că testul de sarcină arată un rezultat negativ. Explicați pe deplin riscurile și instruiți minuțios pacientele să utilizeze cele mai eficiente metode contraceptive împreună cu partenerul ei în timpul și după 7 zile de la finalizarea tratamentului. Dacă se suspectează sarcina în timpul tratamentului, instruiți pacientele să întrerupă imediat tratamentul și să consulte un medic.

Favipiravir se excretă în spermă. Când administrați medicamentul pacienților de sex masculin, explicați pe deplin riscurile și instruiți minuțios pacienții să utilizeze cele mai eficiente metode contraceptive pe timpul și după 7 zile de la finalizarea tratamentului (bărbații trebuie să poarte prezervativ). În plus, instruiți pacienții să nu întrețină relații sexuale cu femeile însărcinate.

Înainte de începerea tratamentului, explicați cu atenție eficacitatea și riscurile (inclusiv riscul de expunere la făt) pentru pacienți sau membrii familiei acestora.

Examinați cu atenție necesitatea favipiravirului înainte de utilizare.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Favipiravir comprimate 200 mg

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 comprimate filmate conține:

Favipiravir 200 mg

Excipienți q.s.

Coloranți: dioxid de titan USP NF și oxid de fier galben USP NF.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul infecțiilor COVID-19 ușoare sau moderate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Favipiravir la adulți reprezintă: 1800 mg de două ori pe zi pe cale orală în prima zi a tratamentului, urmate de 800 mg de două ori pe zi pe cale orală, până la maximum 14 zile.

Notă: A se utiliza doar conform recomandărilor unui medic.

Precauții

Administrarea trebuie inițiată prompt la suspectarea sau după confirmarea de laborator a infecției cu SARS-CoV-2 la adulții cu simptome ușoare până la moderate.

Utilizare la vîrstnici

Deoarece vîrstnicii au adesea funcții fiziologice reduse, favipiravir trebuie administrat cu precauție, monitorizând starea generală a pacienților.

Utilizare la copii

Favipiravir nu a fost administrat copiilor.

4.3 Contraindicații

- Femei cunoscute sau suspectate de a fi însărcinate (în studiile la animale au fost observate decese embrionare precoce și teratogenitate).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Precauții

Deoarece au fost observate decese embrionare timpurii și teratogenitate în studiile pe animalele care au administrat favipiravir, nu administrați medicamentul femeilor însărcinate sau suspectate că ar fi însărcinate.

Când administrați favipiravir femeilor aflate în vîrsta fertilă, înainte de a începe tratamentul asigurați-vă că testul de sarcină arată un rezultat negativ. Explicați pe deplin riscurile și instruiți minuțios pacientele să utilizeze cele mai eficiente metode contraceptive împreună cu partenerul ei în timpul și după 7 zile de la finalizarea tratamentului. Dacă se suspectează sarcina în timpul tratamentului, instruiți pacientele să întrerupă imediat tratamentul și să consulte un medic.

Favipiravir se excretă în spermă. Când administrați medicamentul pacienților de sex masculin, explicați pe deplin riscurile și instruiți minuțios pacienții să utilizeze cele mai eficiente metode contraceptive pe timpul și după 7 zile de la finalizarea tratamentului (bărbații trebuie să poarte prezervativ). În plus, instruiți pacienții să nu întrețină relații sexuale cu femeile însărcinate.

Înainte de începerea tratamentului, explicați cu atenție eficacitatea și riscurile (inclusiv riscul de expunere la făt) pentru pacienți sau membrii familiei acestora.

Examinați cu atenție necesitatea favipiravirului înainte de utilizare.

Administrare atentă

Favipiravir trebuie administrat cu atenție la următorii pacienți:

- pacienții cu gută sau antecedente de gută și pacienții cu hiperuricemie (nivelul acidului uric din sînge poate crește și simptomele pot fi agravate).

Precauții importante

Deși relația de cauzalitate este necunoscută, după administrarea de agenți anti-gripali, inclusiv favipiravir, au fost raportate simptome psihonevrotice, cum ar fi comportamentul anormal. Pentru tratamentul copiilor și minorilor, ca abordare preventivă în cazul unui accident cauzat de un comportament anormal, pacienții/familia lor trebuie să fie instruiți că după începerea tratamentului cu agenți anti-gripali

- pot apărea manifestări de comportament anormal

- tutorii și membrii familiei trebuie să facă un aranjament astfel încât copiii/minorii să nu fie lăsați singuri timp de cel puțin 2 zile de când sunt tratați acasă.

Deoarece au fost raportate simptome similare asociate cu encefalopatia gripală, este necesar să se dea aceleași instrucțiuni ca cele menționate mai sus.

Infecția virală poate fi complicată sau confundată cu infecțiile bacteriene. În caz de infecție bacteriană sau suspectare de infecție bacteriană, trebuie luate măsuri adecvate, cum ar fi administrarea de agenți anti-bacterieni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Favipiravir nu este metabolizat de citocromul P-450 (CYP), este preponderent metabolizat de aldehid oxidaza (AO) și parțial de xantin oxidaza (XO). Preparatul inhibă AO și CYP2C8, însă nu induce CYP.

Precauții la administrarea concomitentă

Tabel 1. Favipiravir trebuie administrat cu precauție în caz de utilizare concomitentă cu următoarele medicamente

Medicamentul	Semne, simptome și tratament	Mecanism de acțiune și factori de risc
Pirazinamida	Cresc concentrațiile plasmatice a acidului uric. În cazul administrării pirazinamidei în doză de 1,5 g o dată pe zi și a favipiravirului 1200 mg/400 mg BID, nivelul acidului uric din sânge a fost 11,6 mg/dl în caz de monoterapie cu pirazinamidă și 13,9 mg/dl în cazul administrării concomitente cu favipiravir.	Reabsorbția acidului uric în tubulii renali este sporită adițional.
Repaglinid	Poate crește concentrația plasmatică a repaglinidei, ceea ce poate duce la apariția reacțiilor adverse la repaglinid.	Inhibiția CYP2C8 duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale repaglinidei.
Teofilină	Poate crește concentrația plasmatică a favipiravirului, ceea ce poate duce la apariția reacțiilor adverse la favipiravir.	Interacțiunea cu XO poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice a favipiravirului.
Famciclovir Sulindac	Eficiența acestor medicamente poate fi redusă.	Inhibiția AO de către favipiravir poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice a formelor active a acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

În studiile de toxicitate pe animale, au fost raportate modificări histopatologice ale testiculelor la șobolani (12 săptămâni) și câini tineri (7-8 luni), precum și dereglări anormale ale spermatozoizilor la șoareci (11 săptămâni). Recuperarea sau tendința de recuperare a fost observată în aceste studii după suspendarea administrării. În studiul privind fertilitatea la șobolani, efectele asupra testiculelor și spermatozoizilor și scăderea fertilității au fost observate la masculi, iar anestrul a fost observat la femele în cazul administrării dozelor mari.

Sarcina

A nu se administra femeilor cu sarcină suspectată sau confirmată.

Decese embrionare timpurii [la șobolani] și teratogenitate [la șoareci, șobolani, iepuri și maimuțe] au fost observate în studii la animalele cu niveluri de expunere similare sau mai mici decât expunerea clinică.

Alăptarea

Pe timpul administrării favipiravirului este necesar de a întrerupe alăptarea.

Metabolitul major al favipiravirului (forma hidroxilată) a fost identificat în laptele matern la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există informații disponibile.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse majore, observate în cadrul studiilor clinice cu favipiravir, administrat în diverse doze, includ:

- creșterea concentrației plasmatice a acidului uric (4,79%)
- diaree (4,79%)
- scăderea numărului de neutrofile (1,80%)
- creșterea nivelului ASaT (SGOT) (1,80%)
- creșterea nivelului ALaT (SGPT) (1,80%)

A. Reacții adverse

În caz de apariție a următoarelor reacții adverse, trebuie luate măsuri adecvate, în funcție de simptome.

	≥ 1%	0,5 - < 1%	< 0,5%
Reacții de hipersensibilitate		Erupții cutanate	Eczemă, prurit
Tulburări hepatice	Creșterea nivelului ASaT (GOT) Creșterea nivelului ALaT (GPT) Creșterea nivelului γ -GTP		Creșterea nivelului plasmatic al ALP Creșterea nivelului plasmatic al bilirubinei
Tulburări gastrointestinale	Diaree (4,79%)	Greață, vomă Durere abdominală	Disconfort abdominal, ulcer duodenal, hematochezia, gastrită.
Tulburări hematologice	Scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de leucocite		Creșterea numărului de leucocite, scăderea numărului de reticulocite, creșterea numărului de monocite
Tulburări metabolice	Creșterea concentrației plasmatice a acidului	Prezența glucozei în urină	Scăderea nivelului plasmatic al potasiului.

	uric (4,79%), Creșterea concentrației plasmatice trigliceridelor	a	
Tulburări respiratorii			Astm, durere orofaringiană, rinită, nazofaringită
Alte			Creșterea creatinin kinazei din sânge (CPK), prezența sîngelui în urină, polipi amigdalieni, pigmentare, disgeuzie, vînatăi, vedere încețoșată, dureri oculare, vertij, extrasistole supraventriculare
* Reacții adverse observate în studiile clinice japoneze și în studiul clinic global de fază III (studii efectuate cu doze mai mici decît dozele aprobate).			

B. Reacții adverse semnificative clinic (identificate la medicamente similare)

Următoarele reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic au fost raportate la administrarea altor agenți anti-gripali. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție și, dacă se observă vreo anomalie, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie luate măsurile adecvate.

1. Șoc, anafilaxie.
2. Pneumonie.
3. Hepatită fulminantă, disfuncție hepatică, icter.
4. Necroliză epidermică toxică (TEN), sindrom oculo-muco-cutanat (sindrom Stevens-Johnson).
5. Insuficiență renală acută.
6. Număr scăzut de celule albe din sânge, număr scăzut de neutrofile, număr scăzut de trombocite.
7. Simptome neurologice și psihiatrice (conștiința tulburată, delir, halucinație, iluzii, convulsii etc.).

Comportament anormal

Comportamentul anormal (cum ar fi mișcarea bruscă sau rătăcirea) care ar putea duce la căderi poate apărea la pacienții infectați cu gripă, deși existența unei relații cauzale între aceste simptome și favipiravir este în prezent neclară.

8. Colita hemoragică.

În cadrul unui studiu comparativ prospectiv, multicentric, cu 240 de subiecți, au fost detectate 37 de incidente ale efectelor adverse asociate cu tratamentul antiviral, în grupul cu favipiravir (doza utilizată: 1600 mg de două ori pe zi în prima zi; 600 mg de două ori pe zi din a doua zi până la maximum 10 zile) și 28 de incidente în grupul de control. Toate incidentele reacțiilor adverse observate au fost ușoare. Creșterea nivelului plasmatic al acidului uric (3 (2,50%) față de 16 (13,79%), $P = 0,0014$) a fost mai frecventă la pacienții din grupul cu favipiravir. Nu s-a observat nicio diferență statistică în cazul

frecvenței survenirii testelor anormale ale funcției hepatice (LFT), a reacțiilor psihiatrice sau ale simptomelor și reacțiilor din partea tractului digestiv (greață, reflux acid, flatulență).

Majoritatea acestor reacții adverse au dispărut odată cu externarea pacienților. Efectele adverse asociate cu tratamentul antiviral cu favipiravir au fost ușoare și gestionabile. Chang C și colab. (2020)

Comparația efectelor adverse asociate cu tratamentul antiviral

Efectul advers	Grupul care a administrat favipiravir (N = 116)		Grupul de control (N = 120)		Valoarea P
	Frecvența	Numărul de cazuri (%)	Frecvența	Numărul de cazuri (%)	
Total	43	37 (31.90)	33	28 (23.33)	0.1410
Valori anormale ale testelor funcționale hepatice	10	10 (8.62)	12	12 (10.00)	0.7156
Creșterea concentrației plasmatică a acidului uric	16	16 (13.79)	3	3 (2.50)	0.0014
Reacții psihiatrice	5	5 (4.31)	1	1 (0.83)	0.1149*
Reacții din partea tractului gastrointestinal	16	16 (13.79)	17	14 (11.67)	0.6239

* Testul exact al lui Fisher a fost utilizat pentru comparație între grupuri.

Într-un studiu realizat pe favipiravir versus lopinavir/ritonavir pentru tratamentul COVID-19, numărul total de reacții adverse pentru grupul care a administrat favipiravir (doza utilizată: 1600 mg de două ori pe zi în prima zi; 600 mg de două ori pe zi din a doua zi, până la maximum 14 zile) a fost de patru (11,43%), ceea ce a fost semnificativ mai mic decât cele 25 de reacții adverse (55,56%) în grupul de control (P <0,001). Doi pacienți au avut diaree, un pacient a suferit o leziune hepatică și un pacient a suferit de malnutriție în grupul favipiravir. Totodată, au fost identificați cinci pacienți cu diaree, cinci cu vărsături, șase cu greață, patru cu erupție cutanată, trei cu leziuni hepatice și doi cu presiune toracică și palpitații în grupul de control. Cai Q și colab. (2020)

Prezentarea statistică a reacțiilor adverse după medicație (Favipiravir versus Lopinavir/ritonavir)

Reacția adversă	Tratament		Valoarea P
	Favipiravir (N = 35)	Lopinavir/ritonavir (N = 45)	
Numărul total de reacții adverse	4 (11.43%)	25 (55.56%)	<0.001
Diaree	2 (5.71%)	5 (11.11%)	0.46
Vomă	0 (0%)	5 (11.11%)	0.06
Greață	0 (0%)	6 (13.33%)	0.03
Erupții cutanate	0 (0%)	4 (8.89%)	0.13
Afecțiuni hepatice și renale	1 (2.86%)	3 (6.67%)	0.63

Alte	1 (2.86%)	2 (4.44%)	1.00
------	-----------	-----------	------

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu / risc al medicamentului.

4.9 Supradozaj

Nu există informații disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Mecanism de acțiune

Favipiravir este un pro-medicament care este metabolizat în celule până la forma sa activă - favipiravir-ribosil trifosfat (favipiravir RTP), care inhibă selectiv ARN polimeraza implicată în replicarea virală. Concentrația inhibitoare (IC50) de favipiravir RTP pentru ARN polimeraza II umană este de 905 μmol/L.

Efecte farmacodinamice

Activitate antivirală in vitro

Favipiravir inhibă eficient infecția cu SARS-CoV-2 în celulele Vero E6 (jumătate din concentrația efectivă maximă (EC50) = 61,88 μmol/L, jumătate din concentrația maximă citotoxică (CC50) > 400 μmol/L, indicele de selectivitate (SI) > 6,46).

Efect terapeutic la modelele animale

În modelele de șoareci infectați cu EBOV, lipsiți de receptorul IFN-alfa/beta de tip I (IFNAR - / -), tratamentul cu favipiravir în doză de 300 mg/kg/zi inițiat la 6 zile după infecție a indus eliminarea rapidă a virusului, a redus parametrii biochimici ai severității maladei, și a prevenit rezultatul letal la 100% dintre animale.

Rezistență

Nu sunt disponibile informații despre apariția tulpinilor de virus rezistente la favipiravir.

Studii clinice

În cadrul unui studiu comparativ prospectiv, multicentric, 240 de pacienți cu infecție confirmată de COVID-19 prin imagistică CT toracică și analize de laborator, cu vârsta de 18 ani și mai mult, au fost repartizați aleatoriu de a administra fie terapie convențională + favipiravir, fie medicamentul de control. Rezultatul primar a fost considerat rata de recuperare clinică în ziua 7. În calitate de rezultate secundare au fost analizate durata febrei, timpul de calmare a tusei și oxigenoterapia auxiliară sau rata de ventilație mecanică neinvazivă. 120 de pacienți au fost repartizați în grupul favipiravir (116 evaluați) și 120 în grupul control (120 evaluați). La pacienții obișnuiți cu COVID-19 rata de recuperare clinică în ziua a 7-a a fost de 55,86% în grupul de control și de 71,43% în grupul cu favipiravir (P = 0,0199). Timpul până la reducerea febrei și ameliorarea tusei în grupul cu favipiravir a fost semnificativ mai scurt decât din grupul de control (ambele P < 0,0001).

Nu s-a observat nicio diferență statistică pentru oxigenoterapia auxiliară sau rata de ventilație mecanică neinvazivă (ambele P > 0,05). Favipiravir a îmbunătățit semnificativ timpul de calmare a febrei și tusei. Chang C și colab. (2020)

Variabile	Timpul până la ameliorarea febrei		Timpul până la ameliorarea tusei	
	Grupul favipiravir	Grupul de control	Grupul favipiravir	Grupul de control
Numărul total de pacienți	(N = 71)	(N = 74)	(N = 78)	(N = 73)
Ziua 1	15 (21.13)	2 (2.70)	1 (1.28)	3 (4.11)
Ziua 2	23 (32.39)	8 (10.81)	2 (2.56)	1 (1.37)
Ziua 3	19 (26.76)	18 (24.32)	23 (29.49)	7 (9.59)
Ziua 4	10 (14.08)	15 (20.27)	20 (25.64)	11 (15.07)
Ziua 5	1 (1.41)	16 (21.62)	10 (12.82)	12 (16.44)
Ziua 6	-	5 (6.76)	10 (12.82)	10 (13.70)
Ziua 7	-	3 (4.05)	3 (3.85)	3 (4.11)
Ziua 8	-	-	7 (8.97)	6 (8.22)
Ziua 9	-	-	1 (1.28)	3 (4.11)
Retrași	-	-	1 (1.28)	17 (23.29)
Valoarea P logaritmică	< 0.0001		< 0.0001	
Alte rezultate secundare				
TAO sau VMN*	Grupul favipiravir	Grupul de control	Rata (95% Îi)	Valoarea P
Numărul total de pacienți	N = 116	N = 120		
Auxiliar, n (%)	21 (18.10)	27 (22.50)	-0.0440 (-0.1464, -0.0585)	0.4015
Pacienți cu hipertensiune arterială sau diabet	N = 42	N = 35		
Auxiliar, n (%)	9 (21.43)	10 (28.57)	-0.0714 (-0.2658, 0.1230)	0.4691
Mortalitatea totală	0 (0.00)	0 (0.00)	/	/
Dispnee după administrarea medicamentului, n (%)	4 (3.45)	14 (11.67)	/	0.0174
Insuficiență respiratorie, n (%)	1 (0.86)	4 (3.33)	/	0.3700*

* Testul exact al lui Fisher a fost utilizat pentru comparație între grupuri.

TAO: terapie auxiliară cu oxigen.

VMN: ventilare mecanică noninvazivă.

Într-un alt studiu deschis, favipiravir (FPV) s-a dovedit a fi superior lopinavir/ritonavir în tratamentul pacienților cu COVID-19 pozitivi. Rezultatele studiului la 80 de pacienți au indicat că favipiravirul a avut o acțiune antivirală mai puternică decât cea a lopinavir (LPV)/ritonavir. S-a determinat un timp de

eliminarea virală mai scurt pentru grupul favipiravir comparativ cu grupul control (mediană (interval interquartil, IQR), 4 (2,5-9) zile față de 11 (8-13) zile, $p < 0,001$). Grupul favipiravir a prezentat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă în imagistica toracică comparativ cu grupul de control, cu o rată de îmbunătățire de 91,43% față de 62,22% ($p = 0,004$). Regresia multivariabilă a arătat că favipiravirul a fost asociat independent cu un clearance viral mai rapid. Cai Q și colab. (2020)

Răspuns viral la terapia antivirală

Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier pentru perioada de timp până la clearance-ul viral pentru ambele tipuri de terapie antivirală sunt prezentate în figura de mai jos. Timpul mediu de eliminare virală pentru pacienții tratați cu favipiravir (FPV), desemnați ca grupa A, a fost estimat la 4 zile (IQR: 2,5-9), care a fost semnificativ mai scurt decât timpul pentru pacienții din grupul de control, conceput ca grupa B, care a fost de 11 zile (IQR: 8-13) ($P < 0,001$). Cai Q și colab. (2020)

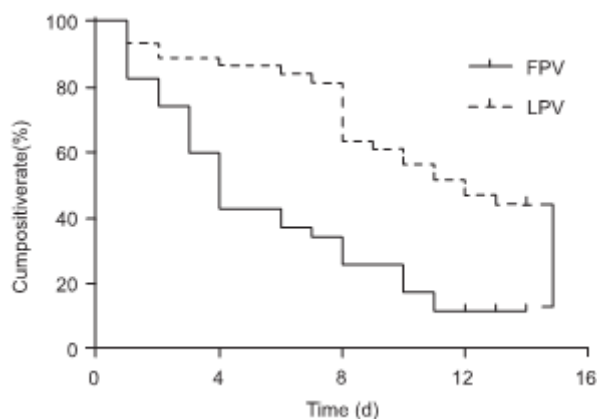


Figura 1: Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier pentru perioada de timp până la eliminarea virală pentru ambele tipuri de terapie antivirală ($P < 0,001$)

În ziua 14 de tratament, ratele de îmbunătățire a modificărilor CT toracice în grupul cu clearance viral în ziua a 7-a de tratament au fost semnificativ mai mari decât cele ale pacienților cu clearance viral după 7 zile de tratament (Figura 2)

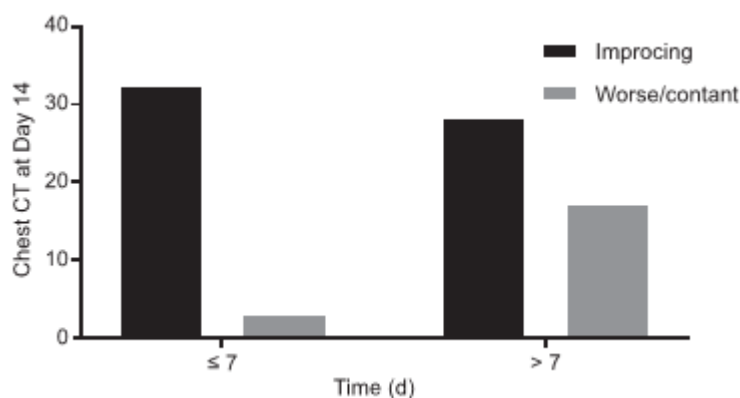


Figura 2: Timpul clearance-ului viral și îmbunătățirea scanării CT toracice în ziua 14 după tratament.

Două studii de fază III controlate cu placebo au fost derulate la pacienții cu gripă de tip A sau tip B (administrare orală de favipiravir 1800 mg de două ori pe zi timp de 1 zi urmată de 800 mg de două ori

pe zi timp de 4 zile [1800 mg / 800 mg BID]) ^ cu obiectivul primar : timpul necesar pentru ameliorarea simptomelor gripale primare ^^ (Studiul 1 și Studiul 2). Rezultatele sunt după cum urmează:

Tabelul 3 Rezultatele analizei primare (populația ITT)

	Studiul 1		Studiul 2	
	Favipiravir (N = 301)	Placebo (N = 322)	Favipiravir (N = 526)	Placebo (N = 169)
Numărul evenimentelor	288	306	505	163
Media (95% Iî) (ore)	84.2 [77.1, 95.7]	98.6 [94.6, 107.1]	77.8 [72.3, 82.5]	83.9 [76.0, 95.5]
Valoarea p*	0.004		0.303	

*Test Peto-Peto-Prentice

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrații plasmatice

Tabelul următor prezintă parametrii farmacocinetici ai favipiravirului după administrarea orală la 8 adulți sănătoși în doză de 1600 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, apoi 600 mg de două ori pe zi timp de 4 zile urmat de 600 mg o dată pe zi timp de 1 zi (1600 mg / 600 mg BID) .

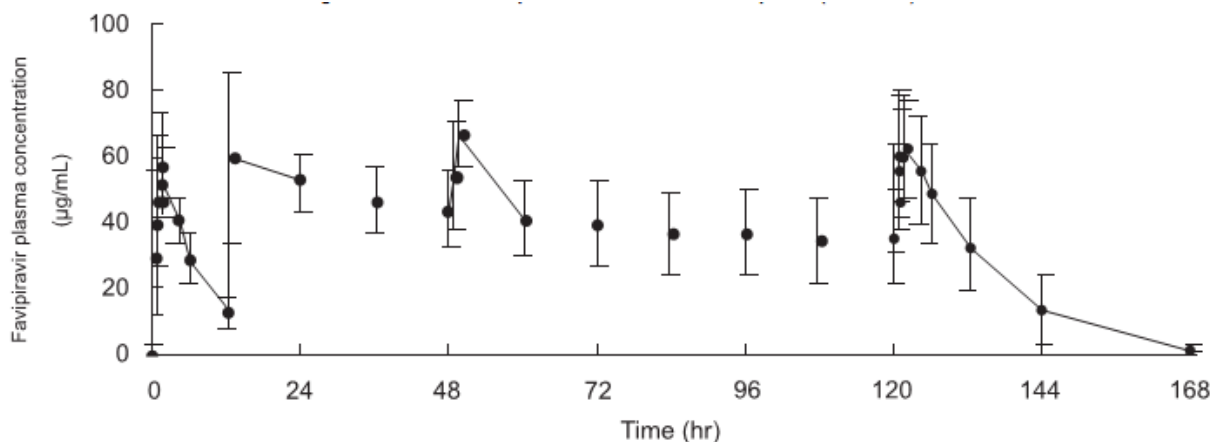
Tabelul 4. Parametrii farmacocinetici ai favipiravirului

Doza		C _{max} (μg/mL) [#]	AUC (μg·oră/mL) ^{#^}	T _{max} (ore)*	T _{1/2} (ore) ⁺
1600 mg/ 600 mg BID	Ziua 1	64.56 (17.2)	446.09 (28.1)	1.5 (0.75, 4)	4.8±1.1
	Ziua 6	64.69 (24.1)	553.98 (31.2)	1.5 (0.75, 2)	5.6±2.3

Media geometrică (CV%)
[^] Ziua 1: AUC_{0-∞}, Ziua 6: AUC_τ
* Mediana (minimum, maximum)
⁺ Media ± SD

1600 mg / 600 mg (BID)

Figura 3: Evoluția în timp a concentrației plasmatice a favipiravirului (medie ± SD)



După administrarea multiplă pe cale orală a favipiravirului timp de 7 zile ^ε unui adult sănătos care părea să aibă o activitate AO redusă, ASC estimată a medicamentului nemodificat a fost de 1452,73 μg · oră / ml în ziua 1 și 1324,09 μg · oră / ml în ziua 7.

^ε1200 mg + 400 mg în ziua 1, apoi 400 mg de două ori pe zi în zilele 2 până la 6 urmate de 400 mg o dată pe zi în ziua 7. Doza aprobată de favipiravir este „1600 mg pe cale orală de două ori pe zi timp de 1 zi urmată de 600 mg pe cale orală de două ori pe zi timp de 4 zile”.

Studiile efectuate pe voluntari japonezi sănătoși au arătat că concentrația plasmatică maximă a favipiravirului a survenit la 0,5 până la 2 ore după administrarea orală și apoi a scăzut rapid cu un timp de înjumătățire de 2-5,5 ore.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică a favipiravirului reprezintă la om 54%. Frația de favipiravir legată de albumina serică umană și de glicoproteina acidă α1 reprezintă 65,0% și 6,5%, respectiv. Volumul aparent de distribuție variază de la 15 la 20 L și este probabil limitat la fluidele vasculare și extra vasculare.

Metabolizare

Favipiravirul este metabolizat în cea mai mare parte de aldehyd oxidază (AO) și parțial într-o formă hidroxilată de xantină oxidază (XO). În studiile care utilizează microzomi hepatici umani, formarea hidroxilatului a variat între 3,98 și 47,6 pmol/mg proteină/min, cu o variație interindividuală a activității AO de maximum 12 ori. Pe lângă forma hidroxilată, un conjugat glucuronat a fost observat în plasma și urina umană.

Eliminare

Favipiravir este excretat în principal sub formă hidroxilată în urină, totodată s-a identificat o cantitate mică de medicament nemodificat. Într-un studiu cu doză multiple pe cale orală de 7 zile pe 6 adulți sănătoși, raportul cumulativ de excreție urinară a medicamentului nemodificat și a formei hidroxilate a fost de 0,8% și respectiv 53,1% în decurs de 48 de ore după ultima administrare.

Grupe speciale

Pacienți cu insuficiență hepatică

Într-un studiu clinic de siguranță și farmacocinetică efectuat în afara Japoniei, la pacienții cu insuficiență hepatică a fost raportată creșterea nivelului plasmatic de favipiravir.

Atunci când favipiravir a fost administrat pe cale orală la subiecți cu insuficiență ușoară și moderată a funcției hepatice (clasificarea Child-Pugh A și B, câte 6 subiecți) în doză de 1200 mg de două ori pe zi timp de 1 zi urmată de 800 mg de două ori pe zi timp de 4 zile (1200 mg/800 mg BID), comparativ cu subiecții adulți sănătoși, C_{max} și ASC în ziua 5 au fost de aproximativ 1,6 ori și 1,7 ori, respectiv mai mari la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și de 1,4 ori și 1,8 ori, respectiv mai mari la subiecți cu insuficiență moderată a funcției hepatice.

Atunci când favipiravir a fost administrat pe cale orală la subiecți cu insuficiență severă a funcției hepatice (clasificarea Child-Pugh C, 4 subiecți) în doză de 800 mg de două ori pe zi timp de 1 zi urmat de 400 mg de două ori pe zi timp de 2 zile (800 mg/400 mg BID), comparativ cu subiecții adulți sănătoși, C_{max} și ASC în ziua 3 au fost mai mari de aproximativ 2,1 ori și 6,3 ori, respectiv.

Studii de interacțiuni medicamentoase

In vitro: Favipiravir a inhibat ireversibil AO într-o manieră dependentă de doză și timp și a inhibat CYP2C8 într-o manieră dependentă de doză. Nu au existat activități inhibitoare asupra XO și o activitate inhibitoare slabă asupra CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Metabolitul hidroxilat a prezentat activitate inhibitorie slabă asupra CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Efectul inductiv al favipiravirului asupra CYP nu a fost observat.

Studii clinice de interacțiune medicament-medicament:

Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii favipiravirului

Medicamentul administrat concomitent și doza acestuia	Doza de favipiravir	n	Timpul administrării dozei	Rata favipiravirului (90% Î)	
				(Co-administrat / administrat individual)	
				Cmax	ASC
Teofilină 200 mg de două ori pe zi în zilele 1-9, 200 mg o dată pe zi în ziua 10	600 mg de două ori pe zi în ziua 6, 600 mg o dată pe zi în zilele 7-10	10	Ziua 6	1.33 [1.19, 1.48]	1.27 [1.15, 1.40]
			Ziua 7	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]
Oseltamivir 75 mg de două ori pe zi în zilele 1 - 5, 75 mg o dată pe zi în ziua 6	600 mg de două ori pe zi în ziua 5, 600 mg o dată pe zi în ziua 6	10	Ziua 6	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
Raloxifen 60 mg o dată pe zi în zilele 1 - 3 ^Ω	1200 mg de două ori pe zi în ziua 1, 800 mg de două ori pe zi în ziua 2, 800 mg o dată pe zi în ziua 3	17	Ziua 1	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
			Ziua 3	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
Hidralazină 5 mg o dată pe zi în ziua 1 și ziua 5	1200mg / 400mg în ziua 1, 400 mg de două ori pe zi în zilele 2-4, 400 mg o dată pe zi în ziua 5	14	Ziua 1	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
			Ziua 5	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

^Ω Rezultate obținute pe populația non-japoneză

Efectele favipiravirului asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Medicamentul administrat concomitent	Doza de favipiravir	n	Timpul administrării dozei	Rata medicamentului administrat concomitent (90% Î)
				(Co-administrat /

Și doza acestuia				administrat individual)	
				Cmax	ASC
Teofilină 200 mg de două ori pe zi în zilele 1-9, 200 mg o dată pe zi în ziua 10	600 mg de două ori pe zi în ziua 6, 600 mg o dată pe zi în zilele 7-10	10	Ziua 7	0.93 [0.85,1.01]	0.92 [0.87,0.97]
			Ziua 10	0.99 [0.94,1.04]	0.97 [0.91,1.03]
Oseltamivir 75 mg de două ori pe zi în zilele 1 - 5, 75 mg o dată pe zi în ziua 6	600 mg de două ori pe zi în ziua 5, 600 mg o dată pe zi în ziua 6	10	Ziua 6	1.10 [1.06,1.15]	1.14 [1.10,1.18]
Acetaminofen 650 mg o dată pe zi în ziua 1 și ziua 5 ⁱ	1200 mg de două ori pe zi în ziua 1, 800 mg de două ori pe zi în zilele 2-4, 800 mg o dată pe zi în ziua 5	28	Ziua 1	1.03 [0.93,1.14]	1.16 [1.08,1.25]
			Ziua 5	1.08 [0.96,1.22]	1.14 [1.04,1.26]
Noretindronă / etinilestradiol Combinăție 1 mg / 0,035 mg o dată pe zi în zilele 1 - 5 ⁱ	1200 mg de două ori pe zi în ziua 1, 800 mg de două ori pe zi în zilele 2-4, 800 mg o dată pe zi în ziua 5	25	Ziua 12 ^Σ	1.23 [1.16,1.30]	1.47 [1.42,1.52]
			Ziua 12 ^{**}	1.48 [1.42,1.54]	1.43 [1.39,1.47]
Repaglinidă 0,5 mg o dată pe zi în ziua 13 ⁱ	1200 mg de două ori pe zi în ziua 1, 800 mg de două ori pe zi în zilele 2-4, 800 mg o dată pe zi în ziua 5	17	Ziua 13	1.28 [1.16,1.41]	1.52 [1.37,1.68]
Hidralazină 5 mg o dată pe zi în ziua 1 și ziua 5	1200 mg / 400 mg în ziua 1, 400 mg de două ori pe zi în zilele 2-4, 400 mg o dată pe zi în ziua 5	14	Ziua 1	0.73 [0.67,0.81]	0.87 [0.78,0.97]
			Ziua 5	0.79 [0.71,0.88]	0.91 [0.82,1.01]

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiului farmacocinetic, când o singură doză de 14 C-favipiravir a fost administrată oral maimuțelor, aceasta a fost distribuită pe scară largă în țesuturi. Radioactivitatea fiecărui țesut a atins punctul culminant la 0,5 ore după administrare și s-a modificat în paralel cu radioactivitatea din plasmă. Raportul radioactivității din țesuturile pulmonare față de cel din plasmă a fost de 0,51 la 0,5 ore după administrare și medicamentul a fost distribuit rapid către țesuturile respiratorii care au fost considerate locul infecției. Radioactivitatea în rinichi a fost mai mare decât cea din plasmă, cu un raport de 2,66. Radioactivitatea în fiecare țesut, cu excepția oaselor, a scăzut la $\leq 2,8\%$ din cea maximă la 24 de ore după administrare.

Profilul de toxicitate al favipiravirului a fost evaluat în studiile de toxicitate orală cu doze repetate la șobolani și câini cu durată de până la 4 săptămâni și la maimuțe cu durată de 2 săptămâni. La doza lipsă observabilă de efecte adverse [NOAEL] (la șobolani - 32 mg/kg/zi; la câini - 10 mg/kg/zi; la maimuțe - 100 mg/kg/zi), ASC la om reprezintă aproximativ de 0,58 până la 0,87 ori mai mare decât la șobolani, aproximativ 0,23 până la 0,27 ori mai mare decât la câini și aproximativ 0,9 până la 1,3 ori mai mare decât la maimuțe, iar Cmax la om este de aproximativ 0,75 până la 0,87 ori mai mare decât la șobolani, de aproximativ 0,21 până la 0,24 ori ca la câini și de aproximativ 2,1 până la 2,2 ori mai mare decât la maimuțe.

Favipiravir nu s-a demonstrat a fi genotoxic în diferite studii *in vitro* și *in vivo*. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate și acestea nu sunt necesare, deoarece Favipiravir este indicat pentru o perioadă scurtă în context clinic. În studiul privind fertilitatea la șobolani, efectele asupra testiculelor și spermatozoizilor și scăderea fertilității au fost observate la masculi, iar anestrul a fost observat la femele la administrarea de doze mari. În studiul de dezvoltare embriofetală, favipiravirul s-a dovedit a fi teratogen la toate speciile de animale (șoareci, șobolani, iepuri și maimuțe) testate la expuneri sistemice echivalente cu expunerea sistemică realizată la om la regimul de dozare propus.

Studii pe animale tinere

Într-un studiu cu durată de o lună pe câini juvenili [cu vârsta de 8 săptămâni], au fost raportate cazuri de deces după ziua 20 la administrarea unei doze [60 mg/kg/zi] mai mică decât doza letală pentru câinii tineri [vârsta de 7 până la 8 luni]. La animalele juvenile [șobolani de 6 zile și câini de 8 săptămâni] au fost raportate reacții precum mers anormal, atrofie și vacuolarea fibrelor musculare scheletice, degenerare / necroză / mineralizare a mușchiului papilar.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-hidroxiopropilceluloză

Dioxid de siliciu coloidal

Povidonă K 30

Apă purificată

Crospovidonă

Fumarat stearil de sodiu

Opadry 03A520072 galben.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al – Al a câte 34 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Glemark Pharmaceuticals Ltd.

B/2, Mahalaxmi Chambers, 22, Bhulabhai

Desai Road, Mumbai – 400 026, India.