



SPITALUL CLINIC DE PNEUMFTIZIOLOGIE BRAȘOV

Brașov, Aleea Dealul Spirii nr. 12, Cod 500118

Tel.: 0268.477.011, 0268.477.263; Fax: 0372.870.370

e-mail: manager@pneumologie.ro; website: www.pneumologie.ro



Nr. 379/17.01.2022

Aprobat Manager



PROTOCOL PRIVIND ELIBERAREA FAVIPIRAVIR LA PACIENȚII CU INFECȚIE COVID-19 ÎN REGIM AMBULATORIU DIN FARMACIA CU CIRCUIT ÎNCHIS DIN CADRUL SPITALULUI CLINIC DE PNEUMFTIZIOLOGIE BRAȘOV

În conformitate cu prevederile Ordonanței de Urgență nr. 1 15/04.11.2021 pentru completarea Legii nr. 136/2020 privind instituirea unor măsuri în domeniul sănătății publice în situații de risc epidemiologic biologic, publicată în Monitorul Oficial nr.950/05.10.2021 conform Ordinului Ministrului Sănătății privind completarea anexei la OMS nr.444/2019 pentru aprobarea Normelor privind înființarea, organizarea funcționarea unităților farmaceutice, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea 1, Nr. 963/08.10.2021:

Medicamentele prevăzute în protocolul de tratament al bolilor infecto-contagioase pot fi eliberate în regim ambulatoriu de farmacia cu circuit închis/oficina cu circuit închis, la recomandarea medicului specialist din cadrul unității sanitare cu paturi, în aceleași condiții prevăzute prin prezentele norme pentru medicamentele din cadrul programelor naționale de sănătate.

În acest context medicamentul Favipiravir, destinat tratamentului antiviral al pacienților cu infecție acută cu Covid-19, va fi eliberat în regim ambulatoriu din farmacia cu circuit închis a Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie către pacienții diagnosticați cu infecție acută Covid-19 conform Ordinului ministrului sănătății nr. 434/2021 și a Anexei 7.

Procedura de eliberare a medicamentului Favipiravir

Favipiravir se eliberează pacienților cu Covid-19 forme clinice ușoare sau medii de boală, cu factori de risc pentru evoluție severă.

Factorii de risc pentru evoluție severă: obezitatea (IMC peste 35), diabet zaharat, insuficiență renală cronică, imunodepresii semnificative, vârsta peste 65 de ani, vârsta peste 55 de ani patologie cronică respiratorie sau cardiacă.

Recomandarea administrării Favipiravir se va face cât mai devreme în cursul evoluției bolii și anume în decursul a maxim 7 zile de la debutul simptomatologiei (nu de la data confirmării bolii prin RT-PCR sau test rapid antigen), pentru o perioadă de 5-7 zile, cu posologia recomandată de către producător.

Mod de administrare:

Favipiravir cp 200 mg -în forme ușoare, medii cu debut de max 7 zile	8-0-8 cp 1-a zi apoi 3-0-3 cp 2a-5a-7a zi	CI: afectare renală și hepatică, teratogen (recomandare contraceptive) gută
---	--	--

Favipiravir se va recomanda la pacienții diagnosticați cu infecție acută Covid-19 evaluați la Centrul de Evaluări din cadrul spitalului, cu forme ușoare sau medii de boală, apreciate prin coroborarea datelor epidemiologice, clinice, de laborator și imagistice.

Pacientul va completa, odată cu întocmirea de evaluare la Centrul de Evaluări, consimțământul informat pentru tratamentul cu Favipiravir, având în vedere posibilitatea recomandării în următoarea zi a acestui tratament de către medicul evaluator. Pe acest consimțământ pacientul va menționa clar persoana pe care o desemnează să ridice medicamentul în ziua următoare, având în vedere faptul că se află în carantină. Pe fișa de evaluare a pacientului, care se completează la Centrul de Evaluări cu ocazia primei prezentări a pacientului, se va specifica foarte clar data ultimei menstruații la femeile de vârstă fertilă, având în vedere potențialul teratogen al Favipiravir.

Medicul evaluator va menționa în epicriza foi de zi recomandarea de tratament cu Favipiravir și va anunța telefonic (apel telefonic, mesaj) pacientul cu privire la recomandarea de tratament antiviral cu Favipiravir, pe care pacientul/persoana desemnată de acesta o va ridica de la Centrul de evaluare al spitalului.

Medicamentul va fi eliberat cel târziu în a 2-a zi de la data evaluării cu excepția zilelor de sâmbătă, duminică și sărbători legale.

Eliberarea Favipiravir se va face prin întocmirea unei alte foi de zi, în ziua următoare evaluării, în intervalul orar Luni-Vineri, între orele 8-11.

Favipiravir va fi eliberat din aparatul de medicamente pentru spitalizare de zi –Evaluare Covid-19 după întocmirea foi de zi. Aparatul de medicamente pentru spitalizarea de zi va fi aprovizionat pe măsura consumului de Favipiravir și va asigura tratamentul pentru cel puțin 10 pacienți.

Întocmit,

Medic specialist Boli Infecțioase
MELICIANU TATIANA GIANINA



Anexa 1.

Acordul pacientului privind administrarea tratamentului cu FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

A SE UTILIZA ÎN CONFORMITATE CU PREVEDERILE LOCALE.
DENUMIRE SPITAL/FARMACIE:

**Acordul pacientului privind administrarea tratamentului cu
FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg
comprimate filmate (favipiravir)**

Medicamentul FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate se administrează 1600 mg la 12 ore pe cale orală timp de 1 zi, urmat de 600 mg pe cale orală la 12 ore. Durata de tratament este de 10-14 zile, în funcție de evoluția pacientului.

A. Declarația PROFESIONISTULUI din domeniul sănătății

(se va completa de către medicul curant/farmacistul care eliberează medicamentul, conform prevederilor locale și protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2)

Cu privire la administrarea medicamentului **FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate**, am explicat pacientului:

- Beneficiile administrării medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate;
- Riscurile mai frecvente care pot apărea după administrarea medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate:
 - riscul de teratogenicitate al favipiravir;
 - riscul de creștere a enzimelor hepatice (AST, ALT, GGT);
 - riscul de afectare hepatică/apariție a leziunilor hepatice induse medicamentos;
 - riscul de hiperuricemie.
- Orice probleme ridicate de pacient în legătură cu tratamentul cu favipiravir.

A fost furnizată pacientului/apartinătorului următoarea broșură:

- ✓ **Fișa informativă pentru pacienți** cu privire la medicamentul FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir).

Nume Medic/ Farmacist (ÎN CLAR):

Semnătură:

Data:

B. Declarația Pacientului/Apartinătorului

Sunt de acord:

- să administrez tratamentul descris mai sus.
- să iau măsurile necesare de precauție pentru a evita expunerea unei sarcini la favipiravir.

Am luat cunoștință de beneficiile și riscurile utilizării acestui medicament.

Am primit Fișa informativă pentru pacienți.

NUME PACIENT (ÎN CLAR):

Semnătură:

Data:

Anexa 2.

Fișa informativă pentru pacienți cu privire la medicamentul FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir).

**Fișa informativă pentru pacienți cu privire la medicamentul
FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate
(favipiravir)**

- **Medicament cu risc de teratogenicitate (risc de afectare a fătului)**
- **Medicament cu risc de afectare hepatică și risc de creștere a acidului uric din sânge (hiperuricemie)**

Medicamentul antiviral FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir) este utilizat în tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2 la persoane adulte care prezintă **forme ușoare sau medii ale COVID-19**.

Tratamentul cu favipiravir este inclus în protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2, aprobat în România.

Informații referitoare la FAVIPIRAVIR MEDITOP sunt disponibile în Prospectul medicamentului. Dozele și durata de tratament recomandate de medicul dumneavoastră pot să difere de cele menționate în prospectul FAVIPIRAVIR MEDITOP.

Luați medicamentul așa cum v-a fost prescris de medic!

Vă rugăm să aveți în vedere următoarele **atenționări asupra riscurilor asociate tratamentului**:

1. Atenționări cu privire la riscul de teratogenicitate (risc de afectare a fătului) al favipiravir:

- Favipiravir este **contraindicat** femeilor gravide sau celor suspectate a fi gravide deoarece Favipiravir Meditop poate fi dăunător fătului.
- Este necesar să se efectueze un **test de sarcină** înainte de prescrierea/începerea tratamentului cu Favipiravir Meditop la femeile aflate la **vârsta fertilă**, pentru a exclude sarcina.
- Femeile de vârsta fertilă **trebuie să utilizeze metode de contracepție foarte eficiente** în timpul tratamentului și cel puțin 7 zile după oprirea acestuia. Pacientele vor discuta cu medicul curant cu privire la metodele adecvate de contracepție.
- Favipiravir **nu se administrează femeilor care alăptează**, dacă acestea nu doresc să oprească alăptarea.
- **Bărbații activi sexual trebuie să folosească prezervative** pe durata tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea acestuia.
- În plus, **partenerile pacienților bărbați trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție**, atât pe durata tratamentului, cât și timp de 7 zile după întreruperea acestuia. De asemenea, raportul sexual cu femeile gravide trebuie evitat în această perioadă.
- În cazul **apariției unei sarcini**, pacientele trebuie să **întrerupă tratamentul cu favipiravir** și să consulte imediat medicul.
- Pacienții **nu trebuie să doneze sânge** în timpul tratamentului precum și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu favipiravir.
- Pacienții de sex masculin **nu trebuie să doneze spermă** în timpul tratamentului precum și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului.

Anexa 2.

Fișa informativă pentru pacienți cu privire la medicamentul FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir).

2. Favipiravir prezintă risc de afectare hepatică, precum și risc de hiperuricemie:

- Pacienții trebuie să fie atenți la apariția unor semne sau simptome care pot sugera afectare hepatică indusă medicamentos: **oboseală** (fatigabilitate), **lipsa poftei de mâncare** (anorexie), **disconfort abdominal în partea dreaptă a abdomenului, urină de culoare închisă sau icter**. În cazul apariției acestor simptome, se va lua legătura cu medicul curant.
- De asemenea, se va discuta cu medicul curant dacă **pacientul suferă de gută sau are gută în antecedente sau valori crescute de acid uric în sânge**. Favipiravir Meditop poate crește valoarea de acid uric din sânge și poate agrava simptomele.

3. Reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu medicamentul **FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)**, sunt menționate la punctul 4. *Reacții adverse posibile* din Prospect.

- Adresați-vă medicului dvs. în cazul în care aveți întrebări sau nelămuriri cu privire la tratamentul COVID-19 sau aveți îngrijorări cu privire la starea dvs. de sănătate!

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea de **Favipiravir Meditop 200 mg comprimate filmate**, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO, România

Fax: +4 0213 163 497

TEL: +4 0213 317 110

E-mail: adr@anm.ro

www.anm.ro

Raportare online la link-ul următor: <https://adr.anm.ro/>

De asemenea, reacțiile adverse **se pot raporta și către Distribuitorul angro** la următoarele date de contact:

BIOEEL SRL

Str. Bega nr. 5, Târgu Mureș, România

Tel: 0265 246335

Fax: 0265-250075

Tel mobil: 0740-777748

Email: attila.kerekes@bioeel.ro

Anexa 3.

Prospectul medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Traducere autorizată din limba engleză în limba română

Prospect: Informații pentru utilizator Favipiravir Meditop 200 mg comprimate filmate favipiravir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie nevoie să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect?

1. Ce este Favipiravir Meditop 200 mg și pentru ce se utilizează ?
2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Favipiravir Meditop 200 mg?
3. Cum să utilizați Favipiravir Meditop 200 mg?
4. Care sunt posibilele efecte secundare?
5. Cum se păstrează Favipiravir Meditop 200 mg?
6. Conținutul ambalajului și alte informații.

1. Ce este Favipiravir Meditop și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Favipiravir Meditop este favipiravir. Acest medicament aparține grupului de medicamente antivirale și inhibă multiplicarea virusurilor în celulele în care virusul a intrat în timpul infecției. Favipiravirul este eficient împotriva unui spectru larg de virusuri gripale diferite, inclusiv eventualele tulpini de virus în care alte medicamente antigripale nu sunt eficiente.

Favipiravir Meditop nu este eficient împotriva infecțiilor bacteriene.

Favipiravir Meditop nu a fost utilizat la copii și adolescenți și nu există experiență la această grupă de vârstă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Favipiravir Meditop

Nu luați Favipiravir Meditop

- dacă sunteți însărcinată sau credeți că ați putea fi însărcinată, deoarece Favipiravir Meditop poate fi dăunător fătului și copilului nenăscut (vezi pct. 2 „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”),
- dacă sunteți alergic la favipiravir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Favipiravir Meditop pătrunde în spermă și, prin urmare, bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă (un prezervativ) în timpul și timp de 7 zile după tratament (vezi și pct. 2, „Bărbați”).

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Favipiravir Meditop dacă oricare dintre următoarele se aplică în cazul dumneavoastră:

- dacă suferiți de gută sau aveți gută în antecedente sau dacă aveți valori crescute de acid uric în sânge. Favipiravir Meditop vă poate crește valoarea de acid uric din sânge și vă poate agrava simptomele.
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul.
- dacă sunteți în vârstă.

- dacă aveți diabet zahrat, boli metabolice, boli respiratorii cronice, boli de inimă sau imunitară scăzută.

Favipiravir Meditop nu are efect asupra infecțiilor bacteriene. Dacă bănuiți o infecție bacteriană sau o infecție virală complicată de o infecție bacteriană, contactați medicul dumneavoastră, care vă poate prescrie antibiotice.

Copii și adolescenți

Există experiență limitată în utilizarea favipiravirului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Anexa 3.

Prospectul medicamentului FAVIPRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Favipiravir Meditop împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- pirazinamidă, un medicament utilizat pentru tratarea tuberculozei (TB);
- repaglinidă, un medicament utilizat pentru a reduce valoarea zahărului din sânge;
- teofilină, un medicament utilizat pentru tratarea astmului bronsic;
- famciclovir, care este un medicament antiviral, de exemplu pentru a trata herpesul;
- sulindac, un antiinflamator nesteroidian;
- paracetamol: un antipiretic și analgezic.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți însărcinată sau alăptați, credeți că ați putea fi însărcinată sau intenționați să rămâneți însărcinată, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Favipiravir Meditop poate fi dăunător fătului și copilului nenăscut (vezi pct. 2 „Nu luați Favipiravir Meditop”).

Sarcina

Nu trebuie să luați acest medicament dacă sunteți însărcinată sau credeți că ați putea fi însărcinată. Prin urmare, dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Dacă rămâneți însărcinată în timpul tratamentului, încetați imediat să luați medicamentul și adresați-vă medicului dumneavoastră.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Dacă tratamentul cu Favipiravir Meditop devine necesar la o femeie care alăptează, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Femei:

Dacă ați putea rămâne însărcinată, trebuie să faceți un test de sarcină sub supraveghere medicală înainte de a începe tratamentul pentru a exclude sarcina și trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul și timp de 7 zile după tratament. Medicul dumneavoastră vă va sfătuți cu privire la metodele adecvate de contracepție.

Bărbați:

Favipiravir Meditop se excreta în spermă, așa că trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă (un prezervativ) în timpul și timp de 7 zile după tratament.

Dacă partenera dvs. este însărcinată, ar trebui să existe abținerea privind sexul.

Conducerea și folosirea utilajelor

Nu există date privind efectele Favipiravir Meditop asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă vă simțiți obosit în timpul tratamentului, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați Favipiravir Meditop

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul sau asistenta dumneavoastră. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta dacă nu sunteți sigur.

Administrarea acestui medicament trebuie începută cât mai curând posibil după apariția simptomelor asemănătoare gripei.

Doza recomandată:

Doza de Favipiravir Meditop este determinată de medicul dumneavoastră și trebuie să urmați în totalitate instrucțiunile medicului dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altfel, se recomandă să luați 2 x 8 comprimate (2 x 1600 mg) în prima zi a tratamentului.

După aceea, se recomandă ca tratamentul să fie continuat cu 2 x 3 comprimate (2 x 600 mg) pe zi.

Durata tratamentului este determinată de medicul dumneavoastră în funcție de severitatea simptomelor dumneavoastră și de evoluția stării dumneavoastră. În cazurile ușoare, 5 zile de tratament pot fi suficiente, în cazurile moderate, sau dacă simptomele nu se ameliorează în acest timp, tratamentul poate fi continuat. Eficacitatea și siguranța tratamentului după 14 zile nu au fost studiate.

Anexa 3.

Prospectul medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Favipiravir Meditop trebuie administrat pe cale orală, pe stomacul gol.

Utilizarea la copii și adolescenți

Există experiență limitată în utilizarea favipiravirului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Dacă luați mai mult Favipiravir Meditop decât trebuie

Dacă luați mai mult Favipiravir Meditop decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Favipiravir Meditop

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru sfaturi.

Dacă încetați să luați Favipiravir Meditop

Nu încetați să luați Favipiravir Meditop fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece starea dumneavoastră se poate agrava din nou.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului sau asistentei dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse, încetați imediat să luați acest medicament și adresați-vă medicului dumneavoastră:

- Șoc, o reacție alergică severă (urticarie, dificultăți de respirație sau de înghițire cauzate de o umflare cu debut brusc a gâtului, feței, buzelor sau gurii)
- Comportament anormal, cum ar fi agitație și mișcări necontrolate care pot provoca o cădere,
- Inflamație pulmonară (pneumonie)
- Inflamație severă a ficatului (hepatită fulminantă), afecțiuni hepatice, îngălbenirea pielii și a ochilor (icter)
- Reacții cutanate severe, incluzând erupții cutanate, ulceratii ale gurii, gâtului, nasului sau organelor genitale, roșeață, vezicule sau descumare a pielii (necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson),
- Leziuni renale acute
- Modificări ale sângelui (scăderea numărului de globule albe și trombocite)
- Simptome ale sistemului nervos și simptome psihiatrice (cum ar fi pierderea conștienței, incapacitatea de a se concentra, comportament neobișnuit, halucinații, manii, convulsii)
- Colită hemoragică

Alte reacții secundare

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Anomalii ale sângelui (scăderea numărului de celule albe din sânge, cum ar fi neutrofilele),
- Creșterea valorii acidului uric din sânge,
- Creșterea valorii trigliceridelor din sânge
- Diaree
- Valori crescute ale anumitor enzime hepatice [glutamat oxaloacetat transaminaza (GOT), glutamat piruvat transaminaza (GPT), gamma-glutamyl transferaza]

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Erupții cutanate
- Zahăr (glucoză) în urină
- Greață, vărsături, dureri abdominale
- Anomalii ale hemoleucogramelor [creșterea numărului de globule albe, cum ar fi monocitele, scăderea numărului anumitor globule roșii (reticulocitele)],
- Scăderea valorii potasiului din sânge
- Tulburări ale gustului,
- Vertij
- Vedere încețoșată, durere oculară
- Aritmie
- Astm bronsic, dureri la nivelul gâtului, inflamația mucoasei nazale (rinită), inflamația nasului și a gâtului (nazofaringită), polipi ai amigdalei
- Disconfort abdominal, ulcer duodenal, scaune cu sânge, gastrită

Anexa 3.

Prospectul medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

- O creștere a valorii unei enzime numite fosfatază non-alkalină din sânge, o creștere a valorii de bilirubină din sânge,
- Eczeme, mâncărimi, pigmentare, vânătăi
- Afectare musculară [valori crescute ale creatinkinazei (CK) în sânge]
- Sânge în urină

Raportarea efectelor secundare

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Favipiravir Meditop

A se păstra sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei reziduale sau a reziduurilor menajere. Întrebați-vă farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Favipiravir Meditop

Substanța activă este favipiravir. Fiecare comprimat filmat conține favipiravir 200 mg.

Celelate componente sunt: dioxid de siliciu coloidal, anhidru, hidroxipropilceluloză cu grad de substituție scăzut, stearil fumarat de sodiu, alcool polivinilic, macrogol, dioxid de titan, talc (Opadry II 85F18422).

Cum arată Favipiravir Meditop și conținutul ambalajului?

Comprimate albe, rotunde, biconvexe, plate, nemarcate.

20 sau 40 de comprimate filmate de Favipiravir MEDITOP 200 mg în blister de PVC/PVdC/I și cutie.

100 de comprimate filmate de Favipiravir MEDITOP 200 mg în recipient HDPE cu capac din polipropilenă și cutie.

OGYI-T-23790/01 20 comprimate filmate

OGYI-T-23790/02 40 comprimate filmate

OGYI-T-23790/03 100 comprimate filmate

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Meditop Gyógyszeripari Kft.

H-2097 Pilisborosjenő,

Ady Endre u. 1.

Ungaria

Acest prospect a fost revizuit ultima dată în decembrie 2020.

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Traducere autorizată din limba engleză în limba română

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Favipiravir MEDITOP 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg favipiravir.
Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.
Albe, rotunde, biconvexe, plate

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții noi sau recurente cu virusul gripal (limitate la cazurile în care alte medicamente antigripale nu sunt eficiente sau sunt eficiente insuficient).

4.2 Doze și mod de administrare

Doza uzuală de favipiravir pentru adulți este de 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. Perioada totală de administrare ar trebui să fie de 5 zile.
Precauții: Administrarea trebuie începută imediat după apariția simptomelor asemănătoare gripei.

Vârstnici

Deoarece funcțiile fiziologice sunt adesea reduse la vârstnici, favipiravir trebuie utilizat cu prudență la pacienții vârstnici, cu monitorizarea stării lor generale de sănătate.

Copii

Favipiravir nu a fost administrat la copii și, prin urmare, nu este recomandat utilizării la copii.

Insuficiență renală

Există date limitate la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Conform datelor disponibile, nu este necesară ajustarea dozei în acest caz.

Insuficiență hepatică

Există date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. În acest caz, s-au utilizat alte doze decât cele recomandate: 1200 mg favipiravir de două ori pe zi (6 comprimate de două ori pe zi) pe cale orală timp de 1 zi; urmat de 800 mg de două ori pe zi (4 comprimate de două ori pe zi) pe cale orală timp de 4 zile.

Mod de administrare

Favipiravir MEDITOP trebuie administrat pe cale orală pe stomacul gol.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la favipiravir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

În cazul femeilor despre care se știe sau se suspectează că sunt însărcinate. (În studiile la animale au fost observate decese embrionare precoce și teratogenitate (vezi pct. 4.6)).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece în studiile la animale cu favipiravir s-au observat decese embrionare precoce și teratogenitate, nu administrați medicamentul femeilor despre care se știe sau se suspectează că sunt însărcinate (vezi pct. 4.2 și 4.6). Când se administrează favipiravir femeilor aflate la vârsta fertilă, confirmați un rezultat negativ al testului de sarcină înainte de a începe tratamentul.

Explicați-le suficient de bine riscurile și recomandați-le să folosească cele mai eficiente metode contraceptive cu partenerul lor în timpul și timp de 7 zile după încheierea tratamentului (vezi pct. 4.6). Dacă se suspectează o sarcină în timpul tratamentului, recomandați întreruperea imediată a tratamentului și consultul unui medic (vezi pct. 4.3, 4.6 și 5.2).

Favipiravir se elimină în spermă. Atunci când administrați medicamentul pacienților de sex masculin, explicați suficient de bine riscurile și recomandați utilizarea celor mai eficiente metode contraceptive în relațiile sexuale în timpul și timp de 7 zile după încheierea tratamentului (bărbații trebuie să poarte prezervativ). În plus, instruiți pentru a nu întreține relații sexuale cu femeile însărcinate (vezi pct. 4.6 și pct. 5.2).

Înainte de tratament, explicați suficient de bine (inclusiv în scris) eficacitatea și riscurile acestui medicament (inclusiv riscul expunerii fetale) pacienților și familiilor acestora. La prescrierea medicamentului, trebuie solicitat consimțământul scris al pacientului (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.6) după furnizarea de informații scrise privind eficacitatea și riscurile acestui medicament (inclusiv riscul de afectare fetală).

Înainte de tratament, este necesară o evaluare atentă pentru a decide necesitatea utilizării favipiravirului.

Favipiravir este un medicament a cărui utilizare este luată în considerare numai atunci când există un focar de infecții cu virusuri gripale noi sau recurente în care alte medicamente antigripale nu sunt eficiente sau sunt insuficient de eficiente, iar autoritățile decid să utilizeze medicamentul ca o contramăsură împotriva unor astfel de virusuri gripale. Când administrați medicamentul, obțineți cele mai recente informații, inclusiv decizia autorităților în ceea ce privește contramăsurile împotriva acestor virusuri gripale și prescrieți numai pacienților corespunzători.

Favipiravir nu a fost utilizat anterior în pandemii de gripă noi sau recurente. Informațiile despre efectele secundare, precum și rezultatele studiilor clinice menționate mai jos, provin din studiile clinice din Japonia, în care au fost utilizate doze mai mici față de doza aprobată sau doza utilizată în studiile clinice din alte țări.

Favipiravir nu a fost administrat la copii (vezi pct. 4.2).

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic pentru a determina eficacitatea și siguranța favipiravirului cu posologia aprobată. Doza aprobată a fost estimată pe baza rezultatelor unui studiu clinic de fază I/II controlat cu placebo la pacienți cu infecție cu virus gripal și a datelor farmacocinetice din studii japoneze și de peste mări. În studiile de farmacocinetică efectuate în afara Japoniei, au fost raportate creșteri ale valorii plasmatiche la favipiravir în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Există experiență limitată în utilizarea favipiravirului la vârstnici, la pacienții cu boli subiacente (inclusiv diabet zaharat, boli metabolice, boli respiratorii cronice, boli cronice de inimă) sau la pacienți cu sistem imunitar compromis, prin urmare administrarea trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală strictă. (vezi pct. 5.2).

Indiferent de administrare sau de tipul de medicament anti-virus gripal, au fost raportate cazuri de comportament anormal la pacienții cu infecție cu virus gripal (vezi „Reacții adverse importante din punct de vedere clinic”). Ca si prevenire a accidentelor, cum ar fi căderea din cauza unui comportament anormal, pacienții și/sau anguine or ar trebui să fie instruiți că, (1) poate apărea un comportament anormal și (2) atunci când pacienții sunt tratați la domiciliu, tutorele și celelalte persoane ar trebui să ia măsuri preventive împotriva accidentelor, cum ar fi căderea timp de cel puțin 2 zile după debutul febrei.

Comportamentul anormal sever care duce la accidente de cădere a fost raportat mai mult la copiii de sex masculin de vârstă școlară și la minori și s-a observat că simptomele sunt mai probabil să apară în decurs de 2 zile de la debutul febrei.

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Infecția cu virusul gripal poate fi complicată cu infecții bacteriene sau poate fi confundată cu simptome asemănătoare gripei. În caz de infecție bacteriană sau suspectată a fi infecție bacteriană, trebuie luate măsuri adecvate, cum ar fi administrarea de medicamente antibacteriene.

Favipiravir trebuie administrat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu medicamentele din Tabelul 1 de mai jos (vezi pct. 4.5).

Tabelul 1. : Favipiravir trebuie administrat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu următoarele medicamente

Medicamente	Semne, simptome și tratament	Mecanism și factori de risc
Pirazinamida	Valoarea acidului uric din sânge crește. Când s-a administrat pirazinamidă 1,5 g o dată pe zi și A favipiravir 1200 mg/400 mg de două ori pe zi, valoarea acidului uric din sânge a fost de 11,6 mg/dl când pirazinamida a fost administrată singură și 13,9 mg/dl în asociere cu favipiravir.	Reabsorbția acidului uric în tubul renal este îmbunătățită suplimentar.
Repaglinidă	Valoarea sanguină a repaglinidei poate crește și pot apărea reacții adverse la repaglinidă.	Inhibarea CYP2C8 crește valoarea sanguină al repaglinidei
Teofilina	Nivelul sanguin cu favipiravir poate crește și pot apărea reacții adverse la favipiravir.	Interacțiunea cu xantinoxidaza (XO) poate crește valoarea sanguină a favipiravir.
Famciclovir Sulindac	Eficacitatea acestor medicamente poate fi redusă.	Inhibarea aldehid-oxidazei (AO) de către favipiravir poate scădea nivelul anguine al formelor active ale acestor medicamente.
Paracetamol	Concentrația plasmatică a paracetamolului poate crește de 1,79 ori.	Riscul de insuficiență hepatică poate crește ușor.

Favipiravir trebuie administrat cu grijă la următoarele gripe de pacienți

Pacienți cu gută sau cu antecedente de gută și pacienți cu hiperuricemie (nivelul de acid uric din sânge poate crește, iar simptomele pot fi agravate (vezi pct. 4.8)).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rezultate in vitro

In vitro: Favipiravir a inhibat ireversibil AO dependent de doză și timp și a inhibat CYP2C8 dependent de doză. Nu a existat activitate inhibitorie pentru XO și activitate inhibitorie slabă pentru CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4.

Metabolitul hidroxilat a prezentat activitate inhibitorie scăzută la CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E I și 3A4.

Efectul inductiv al favipiravirului asupra CYP nu a fost observat.

Studii clinice de interacțiune între medicamente

TABELUL 2 Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii favipiravirului

Medicamentul administrat concomitent și doza	Doza de Favipiravir	n	Timpul de administrare	Raportul parametrilor pentru favipiravir (90% II) (administrat concomitent/administrat singur)	
				C _{max}	ASC
Teofilină 200 mg de două ori pe zi în zilele 1 până la 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 până la 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, 1.3)
Oseltamivir 75 mg de două ori pe zi în zilele 1 până la 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)

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Raloxifen 60 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 3 (vezi Nota de mai jos)	1200 mg de două ori pe zi în ziua 2; 800 mg o dată pe zi în ziua 3	17	Ziua 1	1.00 (0.81, 0.99)	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	1200 mg/400 mg în ziua 1; 400 mg de două ori pe zi în zilele 2 până la 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)

Notă: Rezultate din studii non-japoneze

TABELUL 3 Efectele favipiravirului în cazul administrării concomitente ale medicamentelor

Medicamentul administrat concomitent și doza	Doza de Favipiravir	n	Timpul de administrare	Raportul parametrilor pentru medicamentul administrat concomitent (90% II) (coadministrat/administrat singur)	
				C _{max}	ASC
Teofilină 200 mg de două ori pe zi în zilele 1 până la 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 până la 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 până la 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)
Paracetamol 650 mg o dată pe zi în Ziua 1 și Ziua (vezi Nota 1 de mai jos)	1200 mg de două ori pe zi în ziua 1; 800 mg de două ori pe zi în zilele 2 până la 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)
Combinație de noretindronă/etinilestradiol 1 mg/0,035 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 5 (vezi nota 1 de mai jos)	1200 mg de două ori pe zi în ziua 1, 800 mg de două ori pe zi în zilele 2 până la 4; 800 mg o dată pe zi în ziua 5	25	Ziua 12 (vezi Nota 2 de mai jos)	1.23 (1.16, 1.30)	1.47 (1.42, 1.52)
			Ziua 12 (vezi Nota 3 de mai jos)	1.48 (1.42, 1.54)	1.43 (1.39, 1.47)
Repaglinidă 0,5 mg o dată pe zi în ziua 13 (vezi nota 1 de mai jos)	1200 mg de două ori pe zi în ziua 1; 800 mg de două ori pe zi în Ziua 2 până la 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)
Hidralazina 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 până la 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)

Nota 1: Rezultatele în studii non-japoneze

Nota 2: Noretindronă

Nota 3: Etinilestradiol

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu administrați favipiravir femeilor despre care se cunoaște sau se suspectează că sunt însărcinate.

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

În studiile la animale au fost observate decese embrionare precoce (la șobolani) și teratogenitate (la maimuțe, șoareci, șobolani și iepuri) la niveluri de expunere similare sau mai mici decât expunerea clinică.

Alăptarea

Se recomandă întreruperea alăptării în cazul femeilor care alăptează. S-a constatat că metabolitul major al favipiravirului, o formă hidroxilată, se excreta în laptele matern.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul asupra fertilității umane.

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

Favipiravir MEDITOP 200 mg comprimate nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Favipiravir nu a fost niciodată administrat cu doza studiată. În studiile clinice japoneze și în studiul global de fază III (studii efectuate cu valori mici ale dozelor decât doza studiată), au fost observate reacții adverse la 100 din 501 subiecți (19,96%) evaluați pentru siguranță (inclusiv valori anormale ale testelor de laborator).

Reacțiile adverse majore au inclus creșterea valorii acidului uric din sânge la 24 de subiecți (4,79%), diaree la 24 de subiecți (4,79%), scăderea numărului de neutrofile la 9 subiecți (1,80%), creșterea AST (GOT) la 9 subiecți (1,80%), creșterea ALT (GPT) la 8 subiecți (1,60%) (vezi pct. 5.1).

1) Reacții adverse semnificative clinic

Comportament anormal (frecvență necunoscută): Deși relația cauzală este necunoscută, poate apărea un comportament anormal (de exemplu, fugă bruscă, rătăcire) care poate duce la un accident de cădere poate să apară la pacienții cu infecție cu virusul gripal (vezi pct. 4.4).

2) Reacții adverse semnificative clinic (medicamente similare)

Următoarele reacții adverse semnificative clinic au fost raportate în raport cu alte medicamente anti-gripale. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție și, dacă se observă orice anomalie, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie luate măsurile adecvate:

- Șoc anafilactic
- Pneumonie
- Hepatită fulminantă, disfuncție hepatică, icter
- Necroliza epidermică toxică (TEN), sindrom oculomucocutanat (sindrom Stevens-Johnson),
- Leziuni renale acute
- Scăderea numărului de globule albe, scăderea numărului de neutrofile, scăderea numărului de trombocite
- Simptome neurologice și psihiatrice (alterarea stării de conștiință, delir, halucinații, iluzii delirante, convulsii etc.)
- Colită hemoragică

3) Alte reacții adverse

Dacă apar următoarele reacții adverse, trebuie luate măsuri adecvate în funcție de simptome.

TABELUL 4 Efecte adverse ale terapiei cu favipiravir în funcție de sistemele de organe și frecvențe

Sistemul de organe	≥1%	0.5 - < 1%	< 0.5%
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	Reducerea numărului de neutrofile, scăderea numărului de globule albe		Creșterea numărului de globule albe, scăderea numărului de reticulocite, creșterea numărului de monocite
Tulburări ale sistemului imunitar		Erupție cutanată	Eczemă, prurit
Tulburări de metabolism și nutriție	Acidul uric din sânge crescut (4,79%), trigliceridele din sânge crescute	Prezența glucozei în urină	Potasiul din sânge scăzut
Tulburări ale sistemului nervos			Disgeuzie, vertij
Tulburări oculare			Vedere încețoșată, durere oftalmică

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Tulburări cardiace			Extrasistolă supraventriculară
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Astm bronșic, durere orofaringiană, rinită, rinofaringită, polipi ai amigdalelor
Gastrointestinale	Diaree (4.79%)	Greață, vărsături, dureri abdominale	Disconfort abdominal, ulcer duodenal, hematochezie, gastrită
Tulburări hepatobiliare	AST (GOT) crescut, ALT (GPT) crescut, gamma-GTP crescut		ALP din sânge crescut; bilirubina sanguină crescută
Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat			Pigmentări, leziuni
Analize de laborator			Creșterea creatinikinazei din sânge (CPK), sânge în urină

Notă: Reacții adverse observate în studiile clinice japoneze și în studiul clinic global de fază III (studii efectuate cu niveluri de doză mai mici decât doza aprobată).

Rezistență

După 30 de subculturi în prezența favipiravirului, nu a fost observată nicio modificare a susceptibilității virusurilor gripale de tip A la favipiravir și nu au fost selectate virusuri rezistente. În studiile clinice, inclusiv studiul global de fază III, nu au fost obținute informații despre apariția virusurilor gripale rezistente la favipiravir.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic; Cod ATC: J05AX27

Mecanismul de acțiune

Favipiravir a prezentat activitate antivirală împotriva tulpinilor de laborator ale virusului gripal de tip A și tip B cu o EC₅₀ de 0,014-0,55 mcg/ml.

EC₅₀ împotriva virusurilor gripale sezoniere de tip A și tip B, inclusiv tulpinile rezistente la adamantan (amantadină și rimantadină), oseltamivir sau zanamivir, a fost de 0,03-0,94 și respectiv de 0,09-0,83 mcg/ml.

EC₅₀ împotriva virusurilor gripale de tip A (inclusiv tulpinile rezistente la adamantan, oseltamivir sau zanamivir), cum ar fi tipul A de origine porcină și tipul A de origine aviară, inclusiv tulpinile puternic patogene (inclusiv H5N1 și H7N9) a fost de 0,06-3,53 mcg/ml.

EC₅₀ împotriva virusurilor gripale de tip A și tip B rezistente la adamantan, oseltamivir și zanamivir a fost de 0,09-0,47 mcg/ml și nu a fost observată rezistență încrucișată.

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

În cazul infecției la modelele de șoarece inoculate cu virusurile gripale A (H7N9), A (H1N1) pdm09 sau A (H3N2), scăderea titrurilor virale în țesuturile pulmonare a fost observată prin administrarea orală de 5 zile de favipiravir cu o doză de ≤ 60 mg/kg/zi.

În cazul infecției la modelele de șoarece inoculate cu virusurile gripale A (H3N2) sau A (H5N1), efectul terapeutic a fost observat prin administrarea orală de 5 zile de favipiravir cu o doză de 30 mg/kg/zi.

În cazul infecției la un model de SCID la șoarece inoculat cu un virus gripal A (H3N2), efectul terapeutic a fost observat printr-o administrare orală de 14 zile de favipiravir cu o doză de 30 mg/kg/zi.

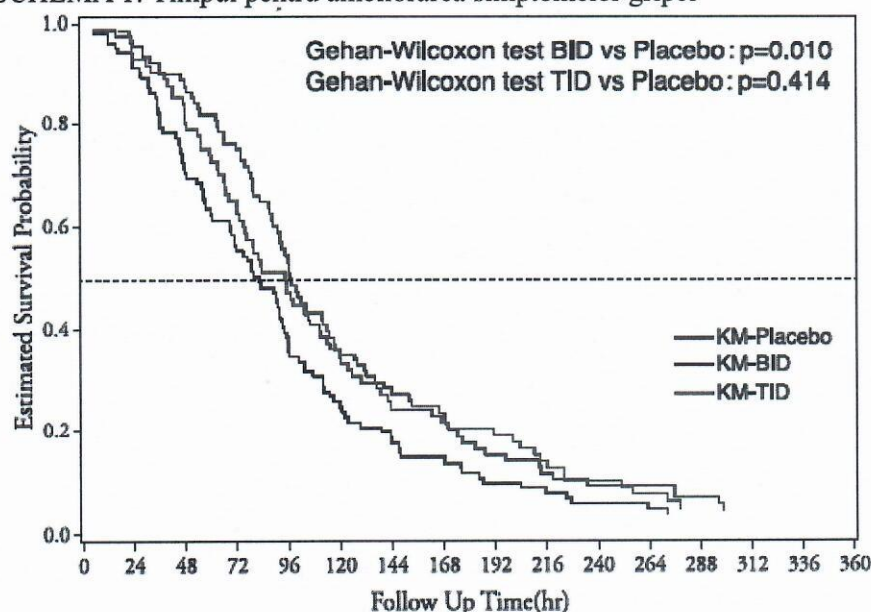
Se considera că favipiravirul este metabolizat în celule într-o formă de ribozil trifosfat (favipiravir RTP) și că favipiravir RTP inhibă selectiv ARN polimeraza implicată în replicarea virusului gripal. În ceea ce privește activitatea împotriva ADN a polimerazelor umane alfa, beta și gamma, favipiravir RTP (1000 mcml/l) nu a prezentat niciun efect inhibitor asupra alfa, 9,1-13,5% efect inhibitor asupra beta și 11,7-41,2% efect inhibitor asupra gamma. Concentrația inhibitorie (IC_{50}) a favipiravir RTP pe ARN polimeraza II umană a fost de 905 mcml/l.

Eficacitate și siguranță clinică

Rezultatele studiilor clinice non-japoneze

A fost efectuat un studiu de fază I/II controlat cu placebo la pacienți cu gripă de tip A sau tip B (1800 mg/800 mg de două ori pe zi, 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; 2400 mg/600 mg de trei ori pe zi, administrare orală de favipiravir 2400 mg + 600 mg + 600 mg timp de 1 zi urmată de 600 mg de trei ori pe zi timp de 4 zile) (vezi nota 14 de mai jos). În ceea ce privește obiectivul principal (vezi nota 15 de mai jos), favipiravir 1800 mg/800 mg de două ori pe zi (101 pacienți) a demonstrat o diferență semnificativă în timp până la ameliorarea simptomelor gripei în comparație cu placebo (88 pacienți) ($p=0,01$, testul Gehan-Wilcoxon), dar favipiravir 2400 mg/600 mg de trei ori pe zi (82 de pacienți) nu a reușit să demonstreze o diferență semnificativă ($p=0,414$, testul Gehan-Wilcoxon).

SCHEMA 1: Timpul pentru ameliorarea simptomelor gripei



Estimated Survival Probability= probabilitatea de supraviețuire estimată

Follow up Time=timp de urmărire (ore)

Nota 4: Doza aprobată de favipiravir este de 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.

Nota 5: Timpul necesar pentru a ameliora 7 simptome primare ale gripei (tuse, dureri în gât, cefalee, congestie nazală, dureri corporale, extenuare [oboseală] și temperatura corpului).

Au fost efectuate două studii de fază III controlate cu placebo la pacienți 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 de două ori pe zi) (vezi Nota 6 de mai jos) cu obiectivul principal: timpul necesar pentru ameliorarea simptomelor gripale primare (vezi Nota 7 de mai jos) (Studiul I și Studiul 2). Rezultatele sunt următoarele.

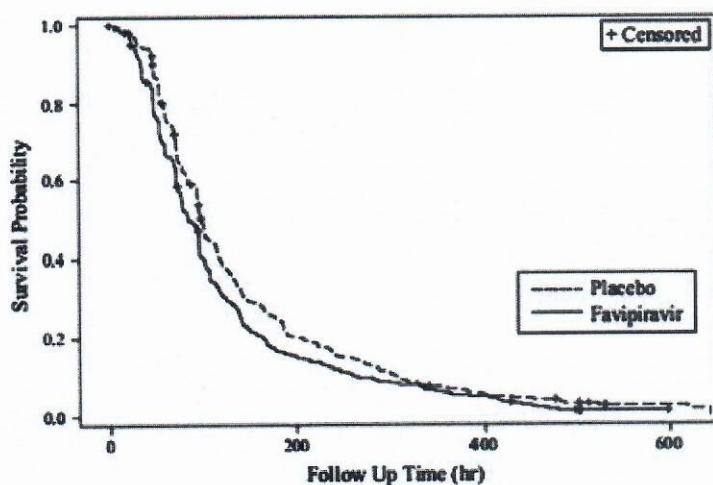
Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

TABELUL 5 : Rezultatele analizei primare (populația tip intenție de tratament (ITT))

	Studiul 1		Studiul 2	
	Favipiravir (N=301)	Placebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Placebo (N=169)
Numărul de evenimente	288	306	505	163
Timpul median (95% CI) (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 (vezi Nota 8 de mai jos)	0.004		0.303	

Figura 2.: Graficul Kaplan-Meier cu privire la obiectivul principal (populația tip intenție de tratament (ITT), Studiul 1) (vezi nota 8 de mai jos)

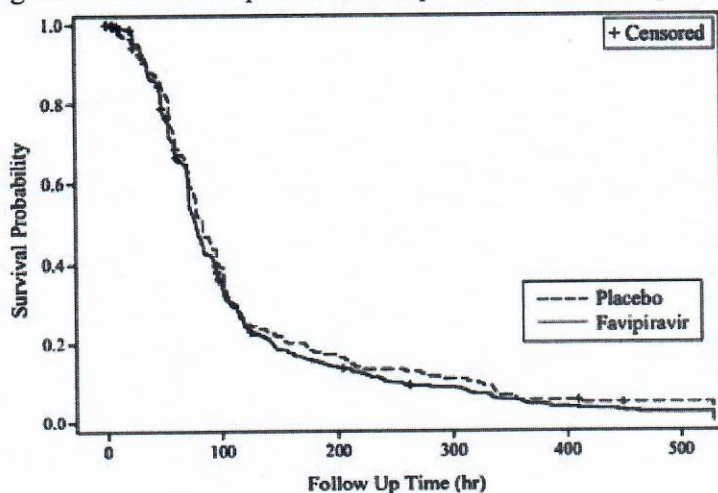


Estimated Survival Probability= probabilitatea de supraviețuire estimată

Follow up Time=timp de urmărire (ore)

Censored=cenzurat

Figura 3.: Graficul Kaplan-Meier cu privire la obiectivul principal (populația tip intenție de tratament (ITT), Studiul 2)



Nota 6: Doza aprobată de favipiravir este de 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.

Nota 7: Timpul necesar pentru ameliorarea a 7 simptome primare ale gripei (tuse, dureri în gât, cefalee, congestie nazală, dureri corporale, extenuare (oboseală) și ameliorarea febrei. Atenuarea a fost definită prin faptul că toate cele 7 simptome ale gripei au fost fie absente fie ușoare și febra s-a remis, ambele fiind menținute timp de cel puțin 21,5 ore.

Nota 8: Testul Peto-Peto-Prentice

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Studiu clinic global de fază III (adulți)

Un studiu clinic global de fază III cu favipiravir (cu doza (vezi nota 9 de mai jos) diferită de doza aprobată pentru adulți) comparativ cu oseltamivir fosfat (75 mg de două ori pe zi timp de 5 zile) a fost efectuat la pacienți cu gripă de tip A sau de tip B (640 de pacienți (467 de pacienți în Japonia, 55 de pacienți în Coreea și 118 de pacienți în Taiwan). Timpul median (95% II) până la ameliorarea simptomelor gripale primare (vezi nota 10 de mai jos) a fost de 63,1 ore (55,5, 70,4) pentru grupul cu favipiravir (377 de pacienți) și 51,2 ore (45,9, 57,6) pentru grupul cu oseltamivir fosfat (380 de pacienți). Rata riscului (II 95%) dintre favipiravir și oseltamivir fosfat pentru timpul până la ameliorarea simptomelor primare de gripă a fost de 0,818 (0,707, 0,948), iar eficacitatea favipiravirului nu a fost demonstrată ($p=0,007$, test log-rank).

Nota 9: 1200 mg + 400 mg în ziua 1 urmate de 400 mg de două ori pe zi timp de 4 zile. Doza aprobată de favipiravir este de 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.

Nota 10: Timpul necesar pentru ameliorarea a 7 simptome primare de gripă (tuse, durere în gât, cefalee, congestie nazală, senzație de febră, dureri corporale, extenuare (oboseală) după începerea administrării medicamentului de studiu (momentul în care toate simptomele au fost atinse cu 1 sau mai jos). Atenuarea a fost definită ca starea în care toate scorurile evaluate de investigator pe baza înregistrării jurnalului pacientului rămân neschimbate timp de 21,5 ore sau mai mult după ce toate scorurile scad la 1 sau mai jos.

Studiu clinic de fază II la pacienți non-japonezi (adulți)

Un studiu de fază II controlat cu placebo a fost efectuat la pacienți cu gripă de tip A sau de tip B (1000 mg/400 mg de două ori pe zi, administrare orală de favipiravir 1000 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, urmată de 400 mg de două ori pe zi timp de 4 zile; 1200 mg/800 mg de două ori pe zi, administrare orală de favipiravir 1200 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, urmată de 800 mg de două ori pe zi timp de 4 zile; placebo, de două ori pe zi) (vezi Nota 11 de mai jos). Timpul median (95% II) până la ameliorarea simptomelor primare de gripă a fost de 100,4 ore (82,4, 119,8) pentru grupul cu 1000 mg/400 mg de două ori pe zi (88 de pacienți), 86,5 ore (79,2, 102,1) pentru grupul cu 1200 mg/800 mg de două ori pe zi (121 de pacienți) și 91,9 ore (70,3, 105,4) pentru grupul placebo (124 de pacienți). Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile tratate cu favipiravir și cele din grupul placebo ($p>0,05$, testul Gehan-Wilcoxon; a fost utilizată o abordare progresivă pentru a regla rata generală de eroare de tip I pentru comparațiile multiple).

Nota 11: Doza aprobată de favipiravir este de 1600 mg administrat oral de două ori pe zi timp de 1 zi urmată de 600 mg oral de două ori pe zi timp de 4 zile.

Nota 12: Timpul necesar pentru „atenuarea” a 7 simptome primare ale gripei (tuse, dureri în gât, cefalee, congestie nazală, dureri corporale, extenuare (oboseală) și temperatura corpului, unde atenuarea a fost definită ca starea în care toate scorurile și temperatura rămâne neschimbată timp de 21,5 ore sau mai mult după ce toate scorurile scad la 1 sau mai jos și temperatura a revenit la mai puțin de 38,0 °C pentru vârsta de 20 până la <65 de ani și mai puțin de 37,8 °C pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Următorul tabel prezintă parametrii farmacocinetici ai favipiravirului după o administrare orală la 8 adulți sănătoși de 1600 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, apoi 600 mg de două ori pe zi timp de 4 zile urmate de 600 mg o dată pe zi timp de 1 zi (1600 mg/600 mg de două ori pe zi).

TABELUL 6 Parametrii farmacocinetici ai favipiravirului

Doza	Ziua	C _{max} (mcg/ml) Nota 13	ASC (mcg·hr/ml) Notele 13, 14	T _{max} (ore) Nota 15	T _{1/2} (ore) Nota 16
1600 mg/ 600 mg de două ori pe zi	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

Nota 13: Media geometrică (CV%)

Nota 14: Ziua 1: ASC 0-inf, Ziua 6: ASC

Nota 15: Timpul median (minim, maxim)

Nota 16: Media±SD

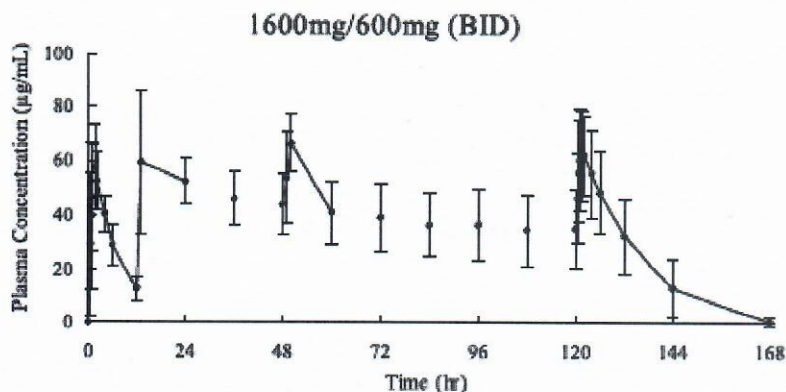
Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPIRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

După o administrare orală multiplă de favipiravir timp de 7 zile (vezi nota 17 de mai jos) la un adult sănătos care părea să aibă o activitate AO mică, ASC estimată a medicamentului nemodificat a fost de 1452,73 mcg•h/ml în ziua 1 și 1324,09 mcg•h/ml în ziua 7.

Nota 17: 1200 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 de 1600 mg pe cale orală de două ori pe zi pentru prima zi, urmată de 600 mg pe cale orală de două ori pe zi timp de 4 zile.

Figura 4: Evoluția în timp a concentrației plasmatice de favipiravir (media ± SD)



Distribuție

Când favipiravir a fost administrat oral la 20 de subiecți adulți de sex masculin sănătoși la 1200 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, urmate de 800 mg de două ori pe zi timp de 4 zile (1200 mg/800 mg de două ori pe zi) (vezi nota 7 de mai jos), media geometrică a concentrației medicamentului în spermă a fost de 18,341 mcg/mL în ziua 3 și 0,053 mcg/ml în a doua zi după tratament. Valorile spermei au ajuns sub limita de cuantificare (0,02 mcg/ml) la toți subiecții în 7 zile de la terminarea tratamentului. Raportul mediu dintre concentrația medicamentului din materialul seminal și cel din plasmă a fost de 0,53 în ziua 3 și de 0,45 a doua zi după tratament.

Nota 18: Doza aprobată de favipiravir este de 1600 mg pe cale orală de două ori pe zi timp de 1 zi, urmată de 600 mg oral de două ori pe zi timp de 4 zile.

Raportul de legare la proteinele serice a fost de 53,4 până la 54,4% (in vitro, ultrafiltrare centrifugă) la 0,3 până la 30 mcg/ml.

Metabolizare

Favipiravir nu a fost metabolizat de citocromul P-450 (CYP), în mare parte metabolizat de aldehida oxidază (AO) și metabolizat parțial într-o formă hidroxilată de xantin oxidază (XO). În studiile care au folosit microzomi hepatici umani, formarea hidroxilatului a variat între 3,98 și 47,6 pmol/mg proteină/min, cu o variație inter-individuală a activității AO de maximum 12 ori. Un conjugat glucuronat a fost observat în plasma și urina umană ca alt metabolit decât forma hidroxilată.

Eliminare

Favipiravir se excreta în principal sub formă hidroxilată în urină și s-a observat o cantitate mică de medicament nemetabolizat. Într-un studiu oral cu doze multiple de 7 zile (vezi Nota 8 de mai jos) cu 6 adulți sănătoși, raportul cumulativ de excreție urinară a medicamentului nemodificat și a formei hidroxilate a fost de 0,8% și, respectiv, 53,1%, timp de 48 de ore după ultima administrare.

Nota 19: 1200 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 de 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.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Când favipiravir a fost administrat oral subiecților cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasificarea Child-Pugh A și B, câte 6 subiecți) la 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 de două ori pe zi) (vezi nota 9 de mai jos) comparativ cu subiecții adulți sănătoși, C_{max} și ASC în ziua 5 au fost de aproximativ 1,6 ori și, respectiv, de 1,7 ori la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și de 1,4 ori și respectiv de 1,8 ori la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

Când favipiravir a fost administrat oral subiecților cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh C, 4 subiecți) la 800 mg de două ori pe zi timp de 1 zi, urmată de 400 mg de două ori pe zi timp de 2 zile (800 mg/400 mg BID) (vezi Nota 20 de mai jos), comparativ cu subiecții adulți sănătoși, C_{max} și ASC în ziua 3 au fost de aproximativ 2,1 ori, respectiv de 6,3 ori.

Nota 20: Doza aprobată de favipiravir este de 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.

Utilizare la copii și adolescenți

Favipiravir nu a fost utilizat la copii.

Într-un studiu de o lună la câini tineri (de 8 săptămâni), au fost raportate cazuri de deces după ziua 20 cu o doză (60 mg/kg/zi) mai mică decât cea letală pentru câinii tineri (7 până la 8 luni). La animalele tinere (șobolani de 6 zile și câini de 8 săptămâni), s-au raportat mers anormal, atrofie și vacuolare a fibrei musculare scheletice, necroză degenerativă sau ruptură a mușchiului papilar.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii farmacocinetice

Când o singură doză de favipiravir-¹⁴C a fost administrată oral la maimuțe, aceasta a fost distribuită pe scară largă în țesuturi. Radioactivitatea fiecărui țesut a atins vârful la 0,5 ore după administrare și s-a modificat în paralel cu radioactivitatea în plasmă. Raportul dintre radioactivitatea din țesuturile pulmonare și cel din plasmă a fost de 0,51 în 0,5 ore după administrare, iar medicamentul a fost distribuit rapid în țesuturile respiratorii care au fost considerate loc de infecție. Radioactivitatea în rinichi a fost mai mare decât cea în plasmă, cu un raport de 2,66. Radioactivitatea în fiecare țesut, cu excepția oaselor, a scăzut la ≤2,8% din vârf în 24 de ore după administrare.

Studii de teratogenitate și reproducere

În studiile la animale au fost observate decese embrionare precoce (la șobolani) și teratogenitate (la maimuțe, șoareci, șobolani și iepuri) la niveluri de expunere similare sau mai mici decât expunerea clinică.

În studiile la animale, au fost raportate modificări histopatologice ale testiculelor la șobolani (de 12 săptămâni) și câini tineri (de 7 până la 8 luni) și constatări anormale de spermă la șoareci (de 11 săptămâni). Recuperarea sau tendința de recuperare a fost observată în acele studii după suspendarea administrării.

6. DATE FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

hidroxipropil celuloză cu grad scăzut de substituție

siliciu coloidal, anhidru

stearilfumarat de sodiu

Filmul:

alcool polivinilic, dioxid de titan (E 171), Macrogol 3350, talc

6.2 Incompatibilități

Necunoscute.

6.3 Perioada de valabilitate

15 luni.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a recipientului HDPE: 1 lună.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate (favipiravir)

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamentului special pentru utilizare, administrare sau implantare

20 sau 40 de comprimate filmate de Favipiravir MEDITOP 200 mg în blister PVC/PVdC//I și cutie.

100 comprimate filmate de Favipiravir MEDITOP 200 mg în recipient HDPE cu capac din PP și cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte manipulări

Notă: + (un produs încrucișat)

Clasificare: Grupa II

Disponibil numai pe bază de prescripție medicală (V).

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Meditop Gyógyszeripari Kft.

2097 Pilisborosjenő,

Ady Endre u. 1.

Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

OGYI-T-23790/01 20 comprimate filmate

OGYI-T-23790/02 40 db comprimate filmate

OGYI-T-23790/03 100 db comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

28 decembrie 2020.

10. DATA REVIZIUNII TEXTULUI

27 septembrie 2021.