

#### **Anexa 4.**

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPIRAVIR 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 FAVIPIRAVIR 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 elimina 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 privesc 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 plasmatice 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 gripali, au fost raportate cazuri de comportament anormal la pacienții cu infecție cu virus gripal (vezi „Reacții adverse importante din punct de vedere clinic”). Ca și prevenție 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 doua 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 aldehyd-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 <sub>max</sub>	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 <sub>max</sub>	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)
Combinăție 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 FAVIPIRAVIR 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 conștiență, 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

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto: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 EC<sub>50</sub> de 0,014-0,55 mcg/ml.

EC<sub>50</sub> 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.

EC<sub>50</sub> 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.

EC<sub>50</sub> 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  $\leq 60$  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.

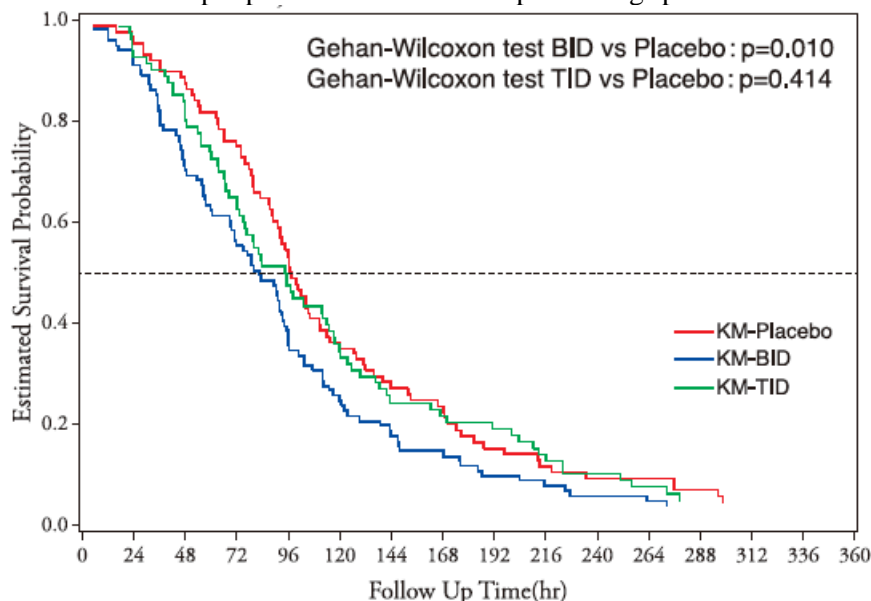
Se considera că favipiravirul este metabolizat în celule într-o formă de ribozil trifosfat (favipiravir RTP) și că favipiravir RTP inhibă selectiv ARN polimeraza implicată în replicarea virusului gripal. În ceea ce privește activitatea împotriva ADN a polimerazelor umane alfa, beta și gamma, favipiravir 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.

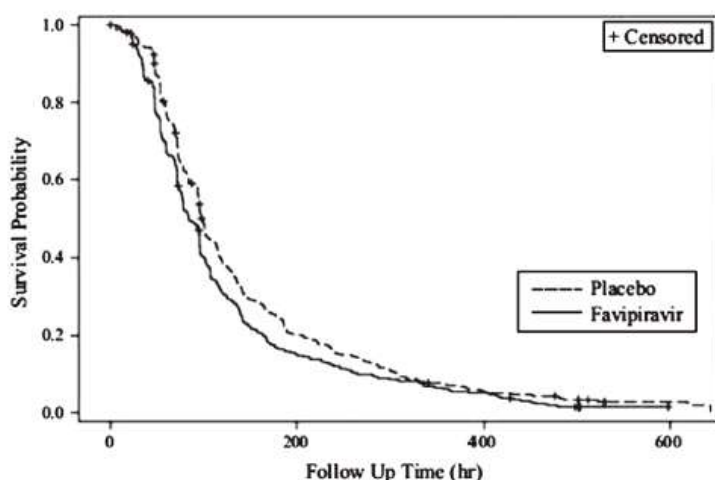
#### Anexa 4.

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)

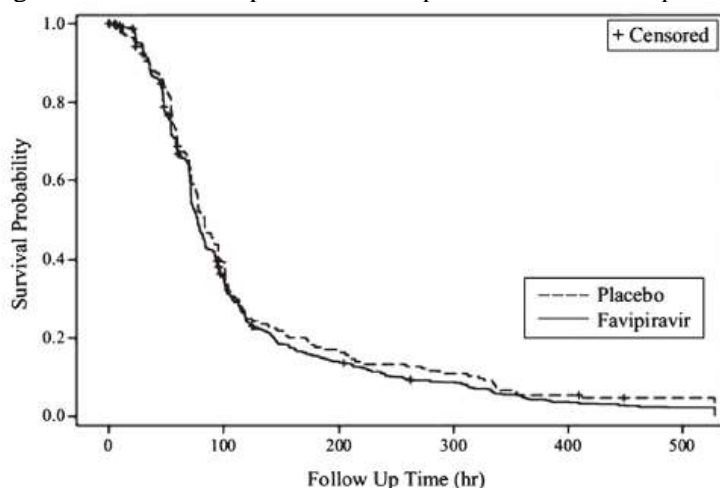


Estimated Survival Probability= probabilitatea de supraviețuire estimată

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  $\geq 65$  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 <sub>max</sub> (mcg/ml) Nota 13	ASC (mcg·hr/ml) Notele 13, 14	T <sub>max</sub> (ore) Nota 15	T <sub>1/2</sub> (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

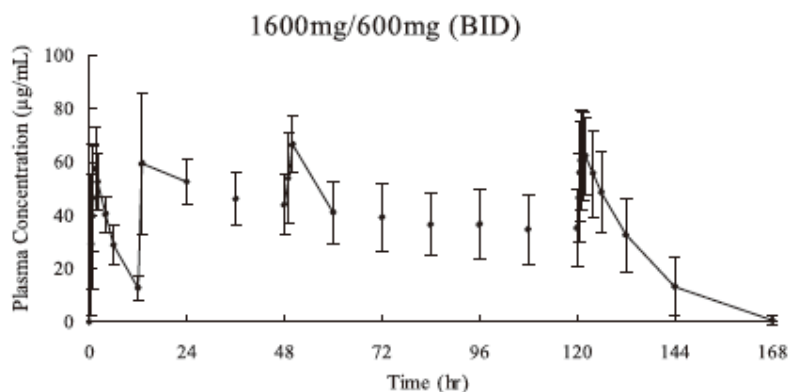
#### Anexa 4.

Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentului FAVIPRAVIR 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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-<sup>14</sup>C 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  $\leq 2,8\%$  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 FAVIPIRAVIR 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.