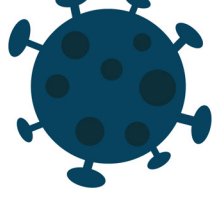


COVID -19
(SARS-CoV2 Enfeksiyonu)
TEDAVİSİNDE KULLANILACAK
İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME

FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



KAMU HASTANELERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
TEDARİK PLANLAMA, STOK VE LOJİSTİK YÖNETİMİ DAİRE BAŞKANLIĞI
Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi

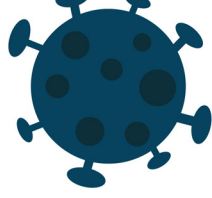


**COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE
KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME**

FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET

**KAMU HASTANELERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
TEDARİK PLANLAMA, STOK VE LOJİSTİK YÖNETİMİ DAİRE BAŞKANLIĞI
Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi**

Güncellenme Tarihi: 02.04.2021



COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



1. GİRİŞ

Bakanlığımız Bilim Kurulu tarafından hazırlanan COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberleri ve tedavi algoritmaları doğrultusunda COVID-19 tanısı konulan veya şüphesi olan hastalarda ilaç tedavisi uygulanmaktadır^{1,2,3}.

Hastalara uygulanacak ilaç tedavisinden optimal fayda sağlayabilmesi amacıyla; katı dozaj formuna sahip olan bu ilaçların oral yoldan uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda (yutma güçlüğü, entübasyon vb.) ilaçların nasıl hazırlanması gerektiği, ayrıca bu ilaçların kullanımı esnasında dikkat edilmesi gereken hususlar ve ilaç etkileşimleri gibi ilaca özgü bilgilere ilişkin bilgilendirme yapılmasına gerek duyulmuştur.

2. FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET KULLANIMINA İLİŞKİN BİLGİLER

(FAVİCOVİR 200 MG FİLM KAPLI TABLET,
FAVİRA 200 MG FİLM KAPLI TABLET,
RAVİRAN 200 MG FİLM KAPLI TABLET)

2.1. DOZ:

Bakanlığımız Bilim Kurulu tarafından COVID-19 kesin/şüpheli tanılı erişkin ve çocuk hastalar için tedavi protokollerinin yer almakta olduğu rehberler hazırlanarak Bakanlığımız resmi internet sitesinde güncel olarak yayımlanmaktadır.

Bu rehberlerde ilaçların doz ve kullanım süreleri farklı hasta gruplarına ve hastalık durumuna uygun olarak belirtilmektedir. Bakanlığımız resmi internet sitesinde (<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>) pandemi ilaçlarının COVID-19 tedavisinde kullanımına yönelik bilgiler bulunduğundan dolayı ilaçlara ilişkin diğer bilgilere Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yayımlanan Kısa Ürün Bilgisi/ Kullanma Talimatı (KÜB/KT)'nden (<https://www.titck.gov.tr/kubkt>) erişim sağlanabilecektir.

2.2. UYGULAMA ŞEKLİ:

Oral yoldan uygulanması mümkün olan hastalar:

Oral yoldan bir miktar su ile yutulur kullanılır. Favipiravir 200 mg Tablet, aç karnına alınır³. Favipiravirin oral biyoyararlanımı >%95'tir. Yapılan çalışmalarda favipiravirin aç karna, yemekle veya yemekten 30 dakika sonra uygulanması konusunda anlamlı bir farklılık olmadığı ifade edilmekte olup, prospektüse göre uygulama yapılması önerilmektedir.

Oral yoldan uygulanması mümkün olmayan hastalar:

Çeşitli nedenler ile oral yoldan Favipiravir 200 mg Tablet uygulaması yapılamayan hastalar için hastane eczacıları tarafından uygun ilaç hazırlama alanlarında kişisel koruyucu ekipman eşliğinde bu kapsüller sıvı formda uygulanmak üzere hazırlanmalıdır.

2.2.1. KATI DOZAJ FORMUNDAN SIVI DOZAJ FORMUNA GEÇİŞ İÇİN HAZIRLAMA YÖNTEMİ:

Favipiravir 200 mg Tablet'in oral yoldan kullanılmadığı durumlarda tabletler ezilebilir ve bir miktar sıvı (su veya meyve suyu)^{4,5,6,7} veya yiyecekler⁷ ile karıştırılarak uygulama yapılabilir.

Favipiravir beslenme tüpünden uygulama⁸:

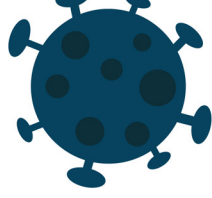
- İlaç havan ya da ilaç ezme cihazı ile ince toz haline getirilir.
- Enjektör içerisine alınan ilacın üzerine 30-60 ml su eklenerek süspansiyon oluşturulur.
- Tüp en az 15 ml su ile yıkanır.
- İlaç süspansiyonu şırınga yardımıyla beslenme tüpünden uygulanır.
- Beslenme tüpü tekrar en az 15 ml su ile yıkanır.

2.3. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Favipiravir, Çin'de 15 Şubat 2020'de yeni grip tedavisi için onaylanmış olmakla birlikte COVID-19 tedavisinde klinik denemeleri devam etmektedir.

Favipiravir yeni bir RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörü türüdür. Anti-influenza virüs aktivitesine ek olarak, favipiravir, flavi-, alfa-, filo-, Belge Do rulama Kodu: e5ca2ebb-258d-4c1f-a9c3-e2775c96693b Belge Do rulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



bunya-, arena-, noro- ve diğer RNA virüslerinin replikasyonunu bloke edebilir⁹.

Favipiravir, hücrelerde aktif bir fosforile forma dönüştürülür ve viral RNA polimeraz tarafından bir substrat olarak tanınır, böylece RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder¹⁰. Bu nedenle, favipiravir bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 üzerinde potansiyel antiviral etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. 14 Şubat'ta, Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Tıp Araştırma Merkezi ve Shenzhen Üçüncü Halk Hastanesi tarafından başlatılan COVID-19 tedavisi için favipiravir üzerinde yapılan klinik bir çalışma umut verici sonuçlar elde etmiştir. Toplam 80 hastanın (deney grubu ve kontrol grubu dahil) ilk sonuçları, favipiravirin, lopinavir+ritonavirinkinden daha güçlü antiviral etkiye sahip olduğunu göstermiştir¹⁰. Favipiravir tedavi grubunda anlamlı bir advers reaksiyon görülmemiştir ve lopinavir+ritonavir grubundan anlamlı olarak daha az yan etki göstermiştir¹¹.

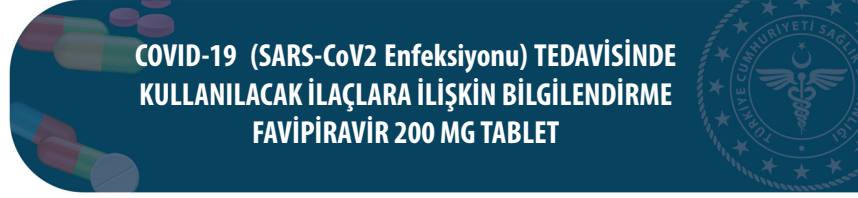
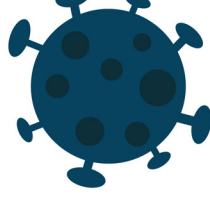
Favipiravir, ağırlıktan etkilenen kompleks, doğrusal olmayan, zaman ve doz bağımlı farmakokinetiğe sahiptir^{12,13}. Favipiravir, aldehit oksidaz tarafından hem metabolize hem de inhibe edildiğinden, yeterli kan seviyeleri elde etmek için ilk oral yükleme gereklidir. Plazma yarılanma ömrü 4 saattir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kan konsantrasyonu takip edilmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır. Semen ve anne sütünde favipiravir veya metabolitleri tespit edilmiştir. Favipiravir oseltamivir ile farmakokinetik etkileşim göstermemekle birlikte^{12,13} sağlıklı gönüllülerde asetaminofen ile birlikte alındığında asetaminofene aşırı maruziyet görülmüştür.

Asetaminofen (parasetamol) ile birlikte kullanımında, asetaminofen dozu 3000 mg/gün (karaciğer yetmezliğinde daha az olmak üzere) geçmemelidir. Teofilin ile birlikte kullanımında ise ilacın kan konsantrasyonu artacağından yan etki görülme olasılığı da artmaktadır. Bu nedenle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır^{3,15}.

Favipiravire ilişkin ilaç etkileşimleri tabloda belirtilmiştir¹⁴.

Farmakolojik Grup	İlaç	Etkileşim
Analjezikler	Parasetamol (asetaminofen)	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Penisilinler	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekemeyebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Piperasilin	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekemeyebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Tazobaktam	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekemeyebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Pirazinamid	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.
Antidiyabetik ajanlar	Pioglitazon, repaglinid, rosiglitazon	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.
Bronkodilatörler	Montelukast	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekemeyebilir.
Hipertansiyon, Yetmezliği Ajanları	Kalp Moksonidin, Treprostinil	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.



COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME FAVİPİRAVİR 200 MG TABLET



2.4. YAN ETKİLER^{3,16}

- En sık gözlenen yan etkiler: diyare, serum ürik asit düzeyinde artış, serum transaminaz (ALT, AST, ALP) ve total bilirubin düzeylerinde artış ve nötrofil düzeyinde azalmadır. Sindirim sistemi yan etkileri (bulantı, gaz artışı) ve psikiyatrik semptomlarda görülebilir.
- Gebelikte kullanılmamalıdır; teratojeniktir. Süte geçer.
- Esas olarak böbreklerden atılır, ancak üretici tarafından herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Doz azaltması yapılacaksa yükleme dozu aynı şekilde uygulanır, ancak idame doz azaltılabilir.

Yan etkilerin raporlanması

Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

3. KAYNAKÇA:

1. T.C. S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi
2. T.C. S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi
3. Favipiravir 200 Mg Tablet Prospektüsü (Çınceden çevirilmiştir.), 24.03.2020
4. Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea)
5. Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain
6. Liverpool Drug Interactions Group, Experimental COVID-19 Therapies Administration in cases of swallowing difficulties, 13.03.2020. (https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid__Swallowing_2020_Mar13.pdf, 13.03.2020)
7. Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, et al. Favipiravir for children with Ebola. Lancet. 2015; 385:603–604.
8. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, Volume 41 Number 1, January 2017.
9. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. J Virol 2013; 87:3741–3751.
10. Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107:882–887.
11. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. Nature 2013; 501:551–555.
12. Avigan Tablets 200 mg, PMDA, 5th Version, August 2018 19. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. Clin Pharmacokinet 2016; 55:907–923.
13. Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebolainfected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. PLoS Negl Trop Dis 2017; 11:e0005389.
14. Liverpool Drug Interactions Group, Interactions with Experimental COVID-19 Therapies, 20.03.2020.
15. Avigan Tablet 200 mg, Report on the Deliberation Results, 04.03.2014.
16. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report, Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1410, 03.02.2016

