

Avigan

Léková forma: tablety

1 tableta obsahuje 200 mg léčivé látky favipiraviru

Pomocné látky: povidon, koloidní oxid křemičitý, nízce substituovaná hydroxypropylcelulóza, krosopovidon, stearyl-fumarát sodný, hypromelóza, oxid titaničitý, talek, žlutý oxid železitý

vzhled: světle žluté, potahované tablety o průměru 8,7 mm a tloušťce 4,3 mm

Výrobce: FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd. 14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-00031

Upozornění

Ve studiích na zvířatech byla prokázána embryotoxicita a teratogenicita, tento léčivý přípravek **nesmí být používán u žen, u kterých není vyloučeno těhotenství**.

U žen schopných otěhotnět **musí být před zahájením léčby** Aviganem **potvrzen negativní těhotenský test z krve (hCG)**. Během léčby a po ukončení léčby musí být používána vysoce účinná metoda antikoncepce po dobu 7 dnů po ukončení léčby. Pokud žena otěhotní nebo je prokázáno těhotenství v průběhu léčby, musí být podávání Aviganu ihned přerušeno a stav konzultován s lékařem.

Avigan rovněž přechází do spermatu. Při podání Aviganu mužům musí být muži poučeni, aby s partnerkou používali vysoce účinnou metodu antikoncepce během léčby a po dobu 6 dnů po ukončení léčby. Muži musí vždy používat kondom a vyvarovat se pohlavního styku s těhotnou ženou.

Před zahájením léčby musí být pacientovi vysvětlena rizika léčby, včetně rizik pro těhotenství a pacient nebo jeho zástupce toto musí potvrdit písemným informovaným souhlasem.

Kontraindikace

1. Těhotenství nebo podezření na těhotenství
2. Pacienti se známou přecitlivělostí na jakoukoliv složku léčivého přípravku
3. Avigan nesmí být podáván dětem (v juvenilních studiích na zvířatech byly pozorovány abnormální chůze, atrofie a vakuolizace kosterního svalu, degenerace/nekróza/mineralizace papilárního svalu. Ve studii trvající 1 měsíc u juvenilních psů (stáří 2 měsíce) byla pozorována úmrtí při dávce 60 mg/kg/den, což byla nižší dávka než letální dávka pro psy ve stáří 7 – 8 měsíců).

Dávkování a způsob podání

První den 3,600 mg (18 tablet) rozdělených do dvou dávek po 1800 mg (9 tablet), poté druhý a další den 1,600 mg (8 tablet) rozdělených do dvou dávek po 800 mg (4 tablety), celková délka podávání by neměla přesáhnout 14 dnů. Maximální počet tablet na léčbu jednoho pacienta je 122 tablet.

Podání ústy může být velmi obtížné v závislosti na stavu pacienta. V tomto případě je možné připravit suspenzi léčiva přidáním vody zahřáté na 55 ° C a léčivo podat nasogastrickou sondou pomalým vstříkáním suspenze pomocí pístu a závěrečným podáním (vymytím) sondy 5 ml vody.

Zvláštní upozornění a opatření při použití

Avigan by měl být podáván s opatrností u pacientů s dnou a u pacientů s hyperurikémií, jelikož podání přípravku může vést ke zvýšení urikémie a zhoršení příznaků dny. Není známo, v jaké fázi a při jaké závažnosti onemocnění COVID-19 je léčba Aviganem účinná.

Plazmatické hladiny favipiraviru mohou být zvýšené u pacientů s poškozením jater (v případě těžkého postižení jater, Child-Pugh skóre C bylo pozorováno zvýšení 2,1 a 6,3 krát). Ačkoliv není prokázána příčinná souvislost, po podání Aviganu byly hlášeny psychoneurotické příznaky a neobvyklé chování.

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány histopatologické změny varlat u potkanů (stáří 12 týdnů) a psů (stáří 7 – 8 měsíců) a abnormální nálezy u spermií u myši (stáří 11 týdnů). Návrat do normálu nebo tendence k návratu do normálu byla pozorována v těchto studiích po vysazení Aviganu).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Avigan není metabolizován cytochromem P-450 (CYP), je převážně metabolizován aldehyd oxidázou (AO) a částečně metabolizován xanthin oxidázou (XO). Favipiravir inhibuje AO a CYP2C8, ale neindukuje CYP.

Avigan by měl být podáván s opatrností společně s léčivými přípravky obsahujícími pyrazinamid, repaglinid, teofylin, famciklovir, sulindac.

Léčivo	Příznaky a léčba	Mechanismus a rizikový faktor
pyrazinamid	Hyperurikémie, současné podání s Aviganem může vést ke zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	Zvýšení reabsorbce kyseliny močové v renálních tubulech
repaglinid	Zvýšení koncentrace repaglinidu v krvi a vyšší riziko nežádoucích účinků repaglinidu	Inhibice CYP2C8 Aviganem
teofylin	Zvýšení koncentrace favipiraviru v krvi a vyšší riziko nežádoucích účinků favipiraviru	Interakce s XO
Famciklovir sulindac	Snížení účinnosti těchto léčiv	Inhibice AO Aviganem

Mechanismus účinku

Favipiravir byl schválen k použití v Japonsku v roce 2014 k léčbě chřipky v případě, kdy jiná antivirotika pro léčbu chřipky nejsou účinná nebo jsou nedostatečně účinná. Favipiravir je konvertován na T-705-ribosyl trifosfát (T-705RTP) in vivo, selektivně tak inhibuje virovou RNA polymerázu. Z tohoto důvodu by mohl být účinný proti RNA virům podobně jako je virus chřipky.

In vitro a zvířecí modely:

EC₅₀ (efektivní koncentrace 50, tj. koncentrace, při které je účinek roven polovině maximálního účinku, který je schopné léčivo vyvolat) pro SARS-CoV-2 in vitro je 61.88 μM, což ukazuje na jeho inhibiční efekt. EC₅₀ pro SARS-CoV-2 je podobný jako pro virus Eboly.

Informace z probíhajících klinických hodnocení:

V současné době probíhají tato klinická hodnocení na účinnost favipiraviru proti COVID-19: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?intr=favipiravir&draw=2&rank=7>,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319900?intr=favipiravir&draw=2&rank=8>,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333589?intr=favipiravir&draw=3&rank=11>,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299?intr=favipiravir&draw=3&rank=13>

Nežádoucí účinky

V klinických studiích s Aviganem v indikaci léčby chřipky (v těchto studiích byly použity nižší dávky než jsou uvedeny pro léčbu COVID-19) byly pozorovány nežádoucí účinky u 100 pacientů z 501 (19,96%). Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly: hyperurikémie (4,79%), průjem (4,79%), neutropenie (1,80%), zvýšení AST (1,60%).

Klinicky signifikantní nežádoucí účinky hlášené ve spojitosti s jinými léčivy pro léčbu chřipky jsou: šok, anafylaxe; fulminantní hepatitida, porucha funkce jater, žloutenka; toxická epidermální nekrolýza (TEN); akutní selhání ledvin; leukopenie, neutropenie, trombocytopenie; neurologické a psychiatrické symptomy (poruchy vědomí, abnormální chování, delirium, halucinace, křeče; hemoragická kolitida. V případě, že se při léčbě Aviganem vyskytnou tyto nežádoucí účinky, je nutné léčbu přerušit a nastalý stav léčit.

Další nežádoucí účinky, které se vyskytly v klinickém hodnocení s Aviganem byly

	≥ 1%	0,5 – 1%	< 0,5%
hypersenzitivita		Rash	Ekzém, pruritus
jaterní	Zvýšení ALT, AST, γ -GTP		Zvýšení ALP a bilirubinu v krvi
gastrointestinální	Průjem	Nauzea, zvracení, bolest břicha	Břišní dyskomfort, duodenální vřed, hematochezie, gastritida
hematologické	Neutropenie, leukopenie		Leukocytóza, retikulopenie, monocytóza
metabolické	Hyperurikémie (4,79%), zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi	Glykosurie	Hypokalémie
respirační			Asthma, orofaryngeální bolest, rhinitida, nasofaryngitida
ostatní			Zvýšená hladina kreatinínázy v krvi, přítomnost krve v moči, polypy tonzil, pigmentace, poruchy chuti, hematomy, rozmazané vidění,

			bolest očí, vertigo, supraventrikulární extrasystoly
--	--	--	--

Farmakokinetika

Koncentrace v krvi

Následující tabulka ukazuje farmakokinetické parametry favipiraviru po perorálním podání u 8 zdravých dospělých při dávce 1600 mg dvakrát denně první den a potom dvakrát denně 600 mg po dobu 4 dnů a poté 600 mg poslední den.

Pharmacokinetic parameters of favipiravir

Dosage		C _{max} Note 2 (µg/mL)	AUC Note 2, 3 (µg·hr/mL)	T _{max} Note 4 (hr)	T _{1/2} Note 5 (hr)
1600 mg/ 600 mg BID	Day 1	64.56 (17.2)	446.09 (28.1)	1.5 (0.75, 4)	4.8±1.1
	Day 6	64.69 (24.1)	553.98 (31.2)	1.5 (0.75, 2)	5.6±2.3

Note 2 Geometric mean (CV%)

Note 3 Day 1: AUC_{0-∞}, Day 6: AUC_τ

Note 4 Median (minimum, maximum)

Note 5 Mean±SD

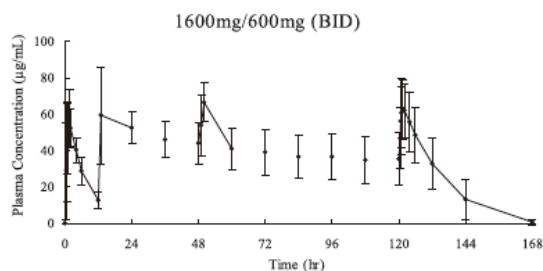


Figure 1 Time course of plasma concentration of favipiravir (mean±SD)

U zdravého dobrovolníka, který vykazoval nízkou aktivitu aldehyd oxidázy (AO) bylo AUC nezměněného favipiraviru v první den 1452,73 µg·h/ml v 1324 µg·h/ml v den 7.

Exkrece

Favipiravir je vylučován převážně močí v hydroxylované podobě. T_{1/2} favipiraviru je udáván 2 – 5,5 h.

Způsob hlášení nežádoucích účinků

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakéhokoliv **podezření** na **závažný** nebo **neočekávaný nežádoucí účinek** léčivého přípravku na formuláři CIOMS I (k dispozici na webovém odkazu zde: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2019/11/Fillable-Form_CIOMS-to-E2B.pdf) odesláním na adresu farmakovigilance@sukl.cz . Tyto formuláře budou po zpracování SÚKL předány společnosti FUJIFILM Toyama Chemical Co., Japonsko. Tento způsob hlášení nežádoucích účinků je součástí závazku vůči výrobci léčivého přípravku.

Způsob sledování účinnosti

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby sledovali účinnost léčby v záznamovém formuláři (Case Report Form) https://media.tghn.org/medialibrary/2020/04/ISARIC_COVID-19_RAPID_CRF_24MAR20_EN.pdf tento formulář je sdílen na základě [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) mezinárodní licence ISARIC (ISARIC Global Support Centre University of Oxford, Centre for Tropical Medicine, New Richards Building, Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford, OX3 7LG, Velká Británie), kde bude identifikace pacienta anonymizována (kód pacienta XXXXX-YYYY), kde XXXXX je pořadí pacienta, který je léčen Aviganem v daném zdravotnickém zařízení a YYYY je kód Vašeho zdravotnického zařízení. **Tento formulář musí být doplněn o datum negativního výsledku testu na SARS-CoV-2 ze sputa nebo nasofaryngeálního výtěru potvrzeného 2 odběry v odstupu nejméně 1 dne. V případě, že zůstává pozitivita po dobu 28 dnů, bude vyznačeno, že nebylo dosaženo negativního testu v období 28 dnů po propuštění.**

Tyto formuláře budou předány společnosti FUJIFILM Toyama Chemical Co., Japonsko. Sledování účinnosti léčby je součástí závazku vůči výrobci léčivého přípravku. Sběr formulářů bude dohodnut individuálně s jednotlivými pracovišti.

Forma zajištění dostupnosti v ČR

V České republice je distribuce, výdej a používání neregistrovaného léčivého přípravku Avigan dočasně povolen v souladu s § 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů na základě rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR.

Přílohy:

Příloha 1 - Příbalová informace, 7. verze v anglickém jazyce

Příloha 2 - Guidance of antiviral drug treatment for COVID-19 1st Edition (26 Feb 2020), The Japanese Association for Infectious Diseases

Hodnotící zpráva japonské lékové agentury (PMDA): <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf> (Avigan pro léčbu chřipky)