

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: 26.03.2020

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: 26.03.2020

1. GİRİŞ

Bakanlığımız Bilim Kurulu tarafından hazırlanan COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberlerinde yer alan tedavi şemaları doğrultusunda tedavide "Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50 mg Film Tablet", "Hidroksiklorokin Sülfat 200 mg Film Tablet", "Oseltamivir 75 mg Sert Kapsül", "Azitromisin 500 mg Tablet", "Favipiravir 200 mg Tablet", "Ribavirin 200 mg Kapsül" kullanılmaktadır. Rehberlerde de belirtildiği üzere, hastalık seyrinde ortaya çıkabilen ağır solunum yolu enfeksiyonu (ağır pnömoni), Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok ile çoklu organ yetmezliği tablosu görülen ve entübe edilen hastalarda bahsi geçen ilaçların kullanımı söz konusu olacaktır[1,2,3].

Hastalara uygulanacak ilaç tedavisinden optimal fayda sağlayabilmesi amacıyla; katı dozaj formuna sahip olan bu ilaçların oral yoldan uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda 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

2.1. DOZ:

Bakanlığımız tarafından yayımlanan COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberinde olası/kesin COVID-19 olgularında antiviral tedavide ilaç kullanım önerileri aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 1: Olası/Kesin Erişkin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri[2]

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu		Tedavi Süresi (gün)
Hastalığın Klinik Şiddetine Bakılmaksızın Birincil Tedavi			
Ateşi Olan Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi			
Oseltamivir tb 75 mg + Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x75 mg, oral 2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral		5 gün 5 gün
Pnömonisi olan Olası /Kesin COVID 19 Olgularında Tedavi			
Oseltamivir tb 75 mg + Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x75 mg, oral 2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200mg tablet, oral		5 gün 5 gün
Hekimin kararına göre;			
Yukarıdakilere ilaveten ± Azitromisin[1]	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün		5 gün
İlk Tedaviye Yanıt Vermeyen Ağır Seyirli[2] Olgularda Tedavi			
Favipravir[3] 200 mg tablet VEYA Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame 2x2 tablet, oral		5 gün 10- 14 gün
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan, Destek Tedavilerine Rağmen Organ Fonksiyonları Bozulmaya Devam Eden Kesin COVID-19 Tanısı Konulmuş Hastalarda Antiviral Tedaviye Ek Öneriler; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda yoğun bakım tedavi rehberine başvurunuz.			

[1] Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, günlük EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir. Hastaya azitromisin eklenme kararı bu bilgiler ışığında hekimin kararına bırakılmalıdır.

[2] Ağır Seyirli Olgu: Takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO2 düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan veya akut organ disfonksiyonu gelişen hasta.

[3] Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Hidroksiklorokinin, COVID-19 profilaksisinde etkili olduğunu gösteren klinik veri henüz yoktur. Bu nedenle, hidroksiklorokinin mevcut bilgilerle temas öncesi profilakside kullanımı uygun ve akılcı bulunmamıştır.

Kortikosteroid tedavisi 20.03.2020'de yayınlanan COVID-19'a uyarlanmış Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzunda sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 1-2 mg/kg/gün, metilprednizolon 5-7 gün olarak zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir. ARDS olmayan pnömonide önerilmemektedir.

Bakanlığımız tarafından yayımlanan COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberinde olası/kesin COVID-19 olgularında antiviral tedavide ilaç kullanım önerileri aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 2. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek Olası İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri[3]

İlaç Adı	**Günlük Çocuk Dozu, Verilme Yolu**	**Tedavi Süresi (gün)**
Oseltamivir tb 75 mg süsp 12 mg/ml	Term bebekler 0-12 ay 3mg/kg/doz günde 2 kez 15 kg ≥ günde iki kere 30 mg 15 kg ile 23 kg arası olanlar günde iki kere 45 mg 23 kg ile 40 kg arası olanlar günde iki kere 60 mg 40 kg > günde iki kere 75 mg	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet ± Azitromisin* 200 mg/5 ml süsp 500mg tb[1]	Çocuklardaki doz (<18 yaş): 10 mg/kg (maks: 600 mg/doz) PO BID x 2 (yükleme), sonra 3 mg/kg PO TID (maks: 200 mg/doz) 4 gün toplam tedavi süresi beş gün 1-5 ay çocuklarda 10 mg/kg/doz (maks doz 500 mg/doz) 6 ay > çocuklar ve adölesanlarda 10 mg/kg ilk gün günde tek doz (maks doz 500 mg/doz), devamında 5 mg/kg günde tek doz 2-5 gün boyunca (maks doz 250 mg/doz) toplam 5 gün	5 gün 5 gün
Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg tablet[2] + Ribavirin kapsül 200 mg	Çocuklarda doz: 14 gün - 6 ay arasında olanlarda: lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID 6 ay - 18 yaş arası: 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID 2 gr (30 mg/kg) yükleme dozu 4x1 gr (17 mg/kg/ 6 saatte bir /4 gün 4x0.5 gr (8 mg/kg/ 8 saatte bir /6 gün	10- 14 gün 10 -14 gün
Yoğun bakım ünitesinde yatan, destek tedavilerine rağmen organ fonksiyonları bozulmaya devam eden kesin covid-19 tanısı konulmuş hastalarda antiviral tedaviye ek öneriler; MAS ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda rehberin yoğun bakımda tedavi bölümüne başvurunuz.		

[1] Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, gereğinde EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam edersekesilmesi düşünülmelidir.

[2]14 günden küçük yenidoğanlarda lopinavir ve ritonavirin güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir. 14 günden küçük yenidoğanlarda, özellikle preterm yenidoğanlarda, lopinavir / ritonavir oral çözeltisinin kullanımı ile propilen glikol toksisitesi geliştirme riski vardır. Oral çözelti etanol ve propilen glikol içerir; etanol propilen glikol metabolizmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Oral solüsyonun kullanımını takiben erken doğan bebeklerde pazarlama sonrası raporlar arasında kardiyotoksisite (tam AV bloğu, bradikardi, kardiyomiyopati), laktik asidoz, santral sinir sistemi depresyonu, solunumsal komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği ve ölüm bulunur. Oral çözelti, bebek yakından izlenmedikçe ve yararlar açıkça riske ağır basmadığı sürece, doğum sonrası 14 günden küçük tam dönem yenidoğan veya doğum tarihinden sonraki 14 güne kadar erken doğum yenidoğanları dahil olmak üzere hemen doğum sonrası dönemde kullanılmamalıdır. Günde bir kez dozlama (oral çözelti veya tabletler), 18 yaşından küçük çocuklar için onaylanmış bir rejim değildir.

2.2. UYGULAMA ŞEKLİ:

Oral yoldan uygulanması mümkün olan hastalar;
Oral yoldan bir miktar su ile yutularak 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 Tabletin oral yoldan kullanılamadığı durumlarda tabletler ezilebilir ve bir miktar sıvı (su veya meyva suyu) [4,5,6,7] veya yiyecekler[7] ile karıştırılarak uygulama yapılabilir.

Favipiravir beslenme tüpünden uygulama[8]:
- 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-, bunya-, arena-, noro- ve diğer RNA virüslerinin replikasyonunu bloke edebilir[9].

Favipiravir, hücrelerde aktif bir fosforile forma dönüştürülür ve viral RNA polimeraz tarafından bir substrat olarak tanınır, böylece RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder[10]. 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 göstermiştir[10]. Favipiravir tedavi grubunda anlamlı bir advers reaksiyon görülmemiştir ve lopinavir+ritonavir grubundan anlamlı olarak daha az yan etki göstermiştir[11].

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 belirtilmiştir[14].

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 gerekmeyebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Piperasilin	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekmeyebilir.
Antibakteriyel ajanlar	Tazobaktam	Düşük oranda etkileşim olabilir. Ek bir izlem, monitorizasyon veya doz değişikliği gerekmeyebilir.
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 gerekmeyebilir.
Hipertansiyon, Kalp Yetmezliği Ajanları	Moksonidin, Treprostinil	Potansiyel Etkileşim – yakın monitorizasyon, doz ayarlaması veya uygulama zamanı değişimi gerekebilir.

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.

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 Prospektüs (Çinceden 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


TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAĞLIK BAKANLIĞI