

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİRMOL 250 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Famsiklovir 250 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 22 mg

Kroskarmelloz sodyum 40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyazdan hemen hemen beyaza yakın renkte, yuvarlak, bikonveks, her iki tarafı düz film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VİRMOL, oftalmik zona dahil akut herpes zoster enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır ve post-herpetik nevraljinin süresini kısaltır.

VİRMOL, genital herpes enfeksiyonlarının akut tedavisinde endikedir.

VİRMOL, genital herpes nükslerinin baskı altına alınmasında endikedir.

VİRMOL ayrıca, bağışıklık sorunları olan herpes zoster veya herpes simplex enfeksiyonu vakalarının tedavisinde de endikedir.

HIV enfeksiyonu dışındaki diğer nedenlerle immün sistemi zayıflamış, genital herpesi olan hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bağıışıklık sorunları olmayan erişkinlerdeki herpes zoster enfeksiyonları

Oftalmik zoster dahil herpes zosterin tedavisinde 7 gün süreyle günde 3 defa 500 mg. Bu tedavi rejimi postherpetik nevralji süresini düşürmüştür. 7 gün boyunca günde 3 defa 250 mg veya 2 defa 500 mg ya da 1 defa 750 mg herpes zosterin akut faz belirtilerinin tedavisinde etkilidir. Kutanöz lezyonların ortadan kalkması buna dahildir, bunların postherpetik nevralji üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

Herpes veya oftalmik zoster teşhisinden sonra tedaviye en kısa süre içinde başlanmalıdır.

Bağıışıklık sorunları olan erişkinlerdeki herpes zoster enfeksiyonları

10 gün boyunca günde 3 defa 500 mg.

Herpes zoster teşhisinden sonra tedaviye en kısa süre içinde başlanmalıdır.

Bağıışıklık sorunları olmayan erişkinlerdeki genital herpes enfeksiyonları

İlk genital herpes epizodu

5 gün boyunca günde 3 defa 250 mg.

Genital herpesin ilk epizodunun teşhisinden sonra en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır.

Nükseden genital herpesin epizodik tedavisi

Bir gün boyunca günde 2 defa 1000 mg veya 5 gün boyunca günde 2 defa 125 mg.

Nükseden bir epizodun ilk belirtisinde veya semptomunda tedaviye başlanmalıdır (örn. karıncalanma, kaşıntı, yanma veya lezyon).

Genital herpes enfeksiyonu nükslerinin baskı altına alınması

Günde 2 defa 250 mg.

Maksimum 12 aylık sürekli tedaviden sonra baskılamanın nüks sıklığı ve şiddeti açısından yeniden değerlendirilmesi tavsiye edilir. Minimum yeniden değerlendirme süresi iki nüksü kapsamalıdır.

Bağışıklık sorunları olan erişkinlerdeki genital herpes enfeksiyonları

□ Nükseden genital herpesin epizodik tedavisi

7 gün boyunca günde 2 defa 500 mg.

Nükseden bir epizodun ilk belirti veya semptomunda (örn. karıncalanma, kaşıntı, yanma veya lezyon) tedaviye başlanmalıdır.

□ Genital herpes enfeksiyonu nükslerinin baskı altına alınması

Günde iki kere 500 mg

Uygulama şekli:

Famsiklovir yemeklerle birlikte kullanıldığında pensiklovirin (VİRMOL'un aktif metabolitinin) sistemik yararlanımı [EAA (Eęri altı alan)] değişmediği için VİRMOL yemeklerden bağımsız olarak alınabilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Pensiklovir (famsiklovirin aktif metaboliti) klerensinin azalması, kreatinin klerensiyle ölçülen böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla ilişkili olduğundan, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına özellikle dikkat etmek gerekir. Böbrek fonksiyonu bozukluğu olan erişkin hastalar için doz tavsiyeleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hemodiyaliz hastaları

4 saatlik hemodiyaliz seansı, plazmadaki pensiklovir konsantrasyonlarını %75'e kadar azalttığından diyaliz seansı sona erer ermez hemen VİRMOL kullanılmalıdır. Hemodiyaliz için tavsiye edilen doz rejimleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 Böbrek fonksiyon bozukluğu olan yetişkin hastalarda doz tavsiyeleri

Endikasyon ve nominal doz rejimi	Kreatinin klerensi (mL/dk)	Ayarlanmış dozaj rejimi
İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde herpes zoster		
A) 7 gün boyunca günde üç kere 500 mg	≥60	7 gün boyunca günde üç kere 500 mg
	40 ila 59	7 gün boyunca günde iki kere 500 mg
	20 ila 39	7 gün boyunca günde bir kere 500 mg
	<20	7 gün boyunca günde bir kere 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	7 gün boyunca her diyalizin ardından 250 mg
B) 7 gün boyunca günde üç kere 250 mg	≥40	7 gün boyunca günde üç kere 250 mg
	20 ila 39	7 gün boyunca günde bir kere 500 mg
	<20	7 gün boyunca günde bir kere 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	7 gün boyunca her diyalizin ardından 250 mg
	C) 7 gün boyunca günde iki kere 500 mg	≥40
20 ila 39		7 gün boyunca günde bir kere 500 mg
<20		7 gün boyunca günde bir kere 250 mg
Hemodiyaliz hastaları		7 gün boyunca her diyalizin ardından 250 mg
D) 7 gün boyunca günde bir kere 750 mg		≥40
	20 ila 39	7 gün boyunca günde bir kere 500 mg
	<20	7 gün boyunca günde bir kere 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	7 gün boyunca her diyalizin ardından 250 mg

Endikasyon ve nominal doz rejimi	Kreatinin klerensi (mL/dk)	Ayarlanmış dozaj rejimi
İmmün sistemi zayıflamış yetişkinlerde herpes zoster		
10 gün boyunca günde üç kere 500 mg	≥60	10 gün boyunca günde üç kere 500 mg
	40 ila 59	10 gün boyunca günde iki kere 500 mg
	20 ila 39	10 gün boyunca günde bir kere 500 mg
	<20	10 gün boyunca günde bir kere 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	10 gün boyunca her diyalizin ardından 250 mg
İmmün sistemi zayıf olan yetişkinlerde genital herpes - genital herpesin ilk epizodu		
5 gün boyunca günde üç kere 250 mg	≥40	5 gün boyunca günde üç kere 250 mg
	20 ila 39	5 gün boyunca günde iki kere 250 mg
	<20	5 gün boyunca günde bir kere 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	5 gün boyunca her diyalizin ardından 250 mg
İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde genital herpes - nükseden genital herpesin epizodik tedavisi		
A) 1 gün boyunca günde iki kere 1000 mg	≥60	1 gün boyunca günde iki kere 1000 mg
	40 ila 59	1 gün boyunca günde iki kere 500 mg
	20 ila 39	500 mg tek doz
	<20	250 mg tek doz
	Hemodiyaliz hastaları	Diyalizin ardından 250 mg tek doz
B) 5 gün boyunca günde iki kere 125 mg	≥20	5 gün boyunca günde iki kere 125 mg
	<20	5 gün boyunca günde bir kere 125 mg
	Hemodiyaliz hastaları	5 gün boyunca her diyalizin ardından 125 mg

Endikasyon ve nominal doz rejimi	Kreatinin klerensi (mL/dk)	Ayarlanmış dozaj rejimi
İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde genital herpes		
Günde iki kere 250 mg	≥40	Günde iki kere 250 mg
	20 ila 39	Günde iki kere 125 mg
	<20	Günde bir kere 125 mg
	Hemodiyaliz hastaları	Her diyalizin ardından 125 mg
İmmün sistemi zayıflamış olan yetişkinlerde genital herpes - nükseden genital herpesin epizodik tedavisi		
7 gün boyunca günde iki kere 500 mg	≥40	7 gün boyunca günde iki kere 500 mg
	20 ila 39	7 gün boyunca günde bir kere 500 mg
	<20	7 gün boyunca günde bir kere 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	Her diyalizin ardından 7 gün boyunca 250 mg
İmmün sistemi zayıflamış yetişkinlerde genital herpes - nükseden genital herpesin baskılanması		
Günde iki kere 500 mg	≥40	Günde iki kere 500 mg
	20 ila 39	Günde bir kere 500 mg
	<20	Günde bir kere 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	Her diyalizin ardından 250 mg

Karaciğer yetmezliği: Hafif ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar için veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon: Famsiklovirin çocuklardaki etkililik ve güvenliliği araştırılmamıştır. Şu anda mevcut veriler Bölüm 5.1 “Farmakodinamik özellikler” ve Bölüm 5.2 “Farmakokinetik özellikler” bölümlerinde tarif edilmekle birlikte bir pozolojiye ilişkin herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: Böbrek fonksiyonu bozulmamış olduğu sürece, herhangi bir doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur.

Siyah ırka mensup hastalar

Nükseden genital uçukları olan immünokompetan siyah hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışma bir gün süreyle günde iki kez famsiklovir 1000 mg ve plasebo kullanan hastalar arasında etkililik açısından herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir. Zenci hastalarla yapılan bu çalışmada beklenmedik veya yeni bir güvenilirlik bulgusu elde edilmemiştir.

Bu çalışma sonuçlarının zenci hastalarda nükseden genital herpes veya diğer endikasyonlara yönelik beş günlük veya iki günlük epizodik tedavi rejimleri ile ilişkisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde famsiklovire ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Pensiklovire (famsiklovirin aktif metabolitine) karşı bilinen aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek veya hepatik yetmezliği olan hastalar:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda özel dikkat gerekir; bu hastalarda dozaj ayarlanması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Hafif ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve böbrek fonksiyonu normal olan yaşlı hastalarda özel bir önlem almak gerekmez. Famsiklovir, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Famsiklovirin aktif metaboliti pensiklovire dönüşümü bu hastalarda bozularak pensiklovirin plazmadaki konsantrasyonlarının daha düşük olmasına yol açabilir; böylece famsiklovirin etkililiğinde düşüş olasılığı ortaya çıkar (bkz. Bölüm 5 Farmakolojik Özellikler).

Zoster tedavisinde kullanımı:

Klinik yanıt, özellikle immün sistemi zayıf hastalarda yakından takip edilmelidir. Oral tedaviye alınan yanıt yetersiz bulunduğu, intravenöz antiviral tedavi uygulama seçeneği değerlendirilmelidir.

Herpes zosterin komplikasyonlarla seyrettiği, yani viseral tutulum, yaygın zoster, motor nöropatileri, ensefalit ve serebrovasküler komplikasyonları olan hastalara intravenöz antiviral tedavi uygulanmalıdır.

Ayrıca, oftalmik zosteri olan ya da hastalığın yayılma ve viseral organ tutulum riskinin yüksek olduğu immün sistemi zayıf hastalara da intravenöz antiviral tedavi uygulanmalıdır.

Genital herpesin bulaşması:

Genital herpes, cinsel ilişkiyle bulaşan (zührevi) bir hastalıktır. Bulaşma riski, akut ataklar sırasında artar. Hastalara semptomlar varken, antiviral tedaviye başlamış olsalar bile cinsel ilişkide bulunmamaları önerilmelidir.

Antiviral ilaçların kullanıldığı supressif tedavi sırasında virüs dökülme sıklığı, anlamlı ölçüde azalır ama bulaştırma riski yine de vardır. Buna göre, VİRMOL ile tedavinin yanı sıra, hastaların “daha güvenli cinsel ilişki” uygulamaları yapmaları tavsiye edilir.

VİRMOL 250 mg film kaplı tabletler laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

VİRMOL her bir film kaplı tabletinde 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların famsiklovir üzerindeki etkileri:

Eş zamanlı probenesid kullanımı famsiklovirin aktif metaboliti olan pensiklovirin plazmadaki konsantrasyonlarının yükselmesine (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) neden olabilir. Bu nedenle, günde üç kere 500 mg famsiklovir ile birlikte ardışık günlerde probenesid uygulanan hastalar toksisite takibine alınmalıdır. VİRMOL dozunun azaltılması da düşünülebilir.

Allopurinol, simetidin, teofilin, zidovudin ya da prometazinin çoklu dozlarının kullanılmasıyla yapılan ön tedaviden sonra verilen veya bir antiasitin (magnezyum ve alüminyum hidroksit) verilmesinden çok az bir süre sonra verilen ya da emtrisitabin ile birlikte tek doz halinde uygulanan 500 mg famsiklovirin kullanılmasını takiben pensiklovir farmakokinetiklerinde düşüşler gözlenmemiştir. Digoksinin çoklu dozları ile birlikte uygulanan çoklu doz halinde (günde 3 defa) famsiklovirin (500 mg) kullanılmasını takiben pensiklovirin farmakokinetiklerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

İnaktif metabolit olan 6-deoksi pensiklovirin (famsiklovirin deasetilasyonu yoluyla oluşur) pensiklovire dönüşümü aldehid oksidaz enzimi tarafından katalizlenmektedir. Bu enzim tarafından metabolize olan ve/veya bu enzimi inhibe eden diğer ilaçlar ile etkileşimlerin ortaya çıkma potansiyeli vardır. Famsiklovirin, aldehid oksidazın *in vitro* inhibitörleri olan simetidin ve prometazin ile yapılan klinik etkileşim çalışmalarında pensiklovir formasyonu üzerine etkilerinin olmadığı görülmüştür. Ancak, en etkili aldehid oksidaz inhibitörü olan raloksifenin, pensiklovir formasyonunu ve buna bağlı olarak famsiklovirin etkinliğini etkileyebileceği *in vitro koşullarda* gözlenmiştir. Raloksifen famsiklovir ile birlikte uygulandığında, antiviral tedavinin klinik etkililiği takip edilmelidir.

Famsiklovirin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

Digoksinin farmakokinetiği aynı anda verilen tek veya çoklu doz (günde 3 defa) famsiklovir (500 mg) ile değişmemektedir. Zidovudin ya da emtrisitabin ile bir arada 500 mg dozda tek bir oral doz olarak verilen famsiklovirin uygulanmasının ardından zidovudin, bunun metaboliti olan zidovudin glukuronid ya da emtrisitabin farmakokinetiklerinde klinik olarak anlamlı hiç bir etki gözlenmemiştir.

Famsiklovir, *in vitro* koşullarda aldehid oksidazın sadece zayıf bir inhibitörü olmasına rağmen, aldehid oksidaz ile metabolize olan ilaçlarla etkileşiminin ortaya çıkma potansiyeli olabilir. Klinik-öncesi çalışmalarda elde edilen kanıtlar, sitokrom P450 (CYP) indüksiyonu ve CYP3A4 inhibisyonu potansiyelinin bulunmadığını göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Famsiklovir için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar famsiklovir veya pensiklovirin (famsiklovirin aktif metabolitinin) herhangi bir embriyotoksik ya da teratojen etkiye sahip olduğunu göstermemiştir ama famsiklovirin gebe kadınlardaki güvenliliği, henüz saptanmış değildir. Bu nedenle VİRMOL, beklenen faydaların bu tedaviye eşlik edebilecek risklerin göze alınmasını sağlayacak kadar fazla olmadığı sürece, gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Famsiklovirin insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar pensiklovirin, oral famsiklovir verilen dişi hayvanların sütüne geçtiğini göstermiştir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da VİRMOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve VİRMOL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

VİRMOL, beklenen faydalar bu tedaviye eşlik edebilecek risklerin göze alınmasını sağlayacak kadar fazla olmadığı sürece, bebeğini emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Famsiklovirin erkeklerde sperm sayısında, morfolojisinde veya hareketliliğinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Klinik veriler günde iki kere 250 mg oral doz ile uzun süreli tedaviden sonra famsiklovirin erkek fertilitesi üzerinde bir etkisi olduğunu göstermemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Famsiklovirin araç ya da makine kullanma yeteneği üzerinde etkili olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Bununla birlikte, VİRMOL alırken baş dönmesi, uyku hali, konfüzyon veya diğer santral sinir sistemi rahatsızlıkları olan hastalar, araç ya da makine kullanmaktan kaçınmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda baş ağrısı ve bulantı bildirilmiştir. Genellikle hafif ya da orta şiddette olan bu etkilerin famsiklovir kullanan hastalardaki insidansının, plasebo kullanan hastalardakine yakın olduğu gözlenmiştir.

Tüm diğer advers reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyimler sırasında eklenmiştir.

Toplanmış global plasebo veya etkin madde kontrollü klinik çalışmalar (VİRMOL kolu için n=2326) aşağıda belirtilen tüm advers reaksiyonlar için bir sıklık kategorisi elde etmek üzere geriye dönük olarak incelenmiştir. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA'da sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her sistem organ sınıfı içinde, advers reaksiyonlar sıklığa göre sıralanarak, en sık ortaya çıkan reaksiyonlar en başa getirilmiştir. Her sıklık gruplamasında advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için aşağıdaki konvansiyon (CIOMSIII) kullanılarak ilgili sıklık kategorisi verilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Konfüzyon (öncelikle yaşlı hastalarda).

Seyrek: Halüsinasyonlar.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı.

Yaygın: Baş dönmesi.

Yaygın olmayan: Uyku hali (öncelikle yaşlı hastalarda).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, bulantı.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri.

Seyrek: Kolestatik sarılık.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı.

Yaygın olmayan: Anjiyoödem (örn. yüzde ödem, göz kapağında ödem, periorbital ödem, faringeal ödem), ürtiker.

Bilinmiyor: Ciddi cilt reaksiyonları (örn. Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz.).

*Spontan vaka bildirimleri ve klinik çalışmalarda bildirilmemiş literatür vakaları yoluyla famsiklovir ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerden bildirilen advers ilaç reaksiyonları. Bu advers ilaç reaksiyonları büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiği için, bunların sıklığını güvenilir biçimde hesaplamak mümkün değildir. Bu nedenle sıklık “bilinmiyor” olarak listelenmiştir.

Famsiklovir bağışıklık sorunları olan hastalarda da iyi tolere edilmiştir. Klinik çalışmalar sırasında bildirilen istenmeyen etkiler, bağışıklık sorunları olmayan hastalardakine benzemektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Famsiklovirde doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Doz aşımı karşısında destek tedavisi ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Arka planda böbrek hastalığı bulunan hastalarda famsiklovir dozunun böbrek fonksiyonuna uygun şekilde düşürülmemesinden kaynaklanan akut böbrek yetmezliği, ender olarak bildirilmiştir. Pensiklovir (famsiklovirin aktif metaboliti) diyaliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılabilir ve plazma konsantrasyonları, 4 saatlik hemodiyaliz seansı sonunda yaklaşık %75 oranında azalır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral antiviral ilaç

ATC kodu: JO5A B09

Famsiklovir, pensiklovirin oral ön ilacıdır. Famsiklovir, *in vivo* olarak hızla, herpes simplex virüsleri (HSV tip 1 ve 2), *varicella zoster* virüsü, Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs karşısında *in vitro* aktivite gösteren pensiklovire dönüşür.

Oral yoldan uygulanan famsiklovirin antiviral etkisi çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu etki famsiklovirin *in vivo* pensiklovire dönüşmesine bağlıdır. Virüs ile enfekte olmuş hücrelerde, viral timidin kinaz (TK) pensikloviri fosforlayarak bir monofosfat formuna dönüştürür. Bu monofosfat formu da daha sonra selüler kinazlar tarafından pensiklovir trifosfata dönüştürülür. Pensiklovir trifosfat, enfekte hücrelerde 12 saatten fazla kalır ve burada viral DNA replikasyonunu inhibe eder. Pensiklovir ile tedavi edilen enfekte olmamış hücrelerde, pensiklovir trifosfat zorlukla tespit edilebilecek düzeydedir. Bu nedenle, memeli konakçı hücrelerine toksisite olasılığı düşüktür ve enfekte olmamış hücreler pensiklovirin terapötik konsantrasyonlarından etkilenmez.

Asiklovirle olduğu gibi, HSV suşları arasında en yaygın olan pensiklovir direnci formu, timidin kinaz enzimi yapımındaki eksiklikten kaynaklanır. Timidin kinaz eksikliği olan virüslerin, hem pensiklovire hem asiklovire çapraz direnç göstermesi beklenmelidir.

Bağışıklık sorunu olmayan veya bağışıklık sorunu olan hastalarda pensikloviri (topikal veya intravenöz formülasyonlar) veya famsikloviri içeren dünya genelindeki 11 klinik çalışmadan (12 aya kadar famsiklovir tedavisini içeren çalışmalar dahil) elde edilen sonuçlar genel olarak pensiklovire dirençli izolatların nispeten daha sık gözlendiğini göstermiştir: Bağışıklık sorunu olmayan hastalarda %0.2 (2/913), bağışıklık sorunu olan hastalarda %2.1(6/288). Dirençli izolatlar çoğunlukla tedavinin başlangıcında veya plasebo grubunda bulunmuş, direnç sadece bağışıklık sorunu olan iki hastada pensiklovir veya famsiklovir ile tedavi sırasında veya sonrasında ortaya çıkmıştır.

Klinik çalışmalar:

Yetişkinler:

İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde herpes zoster:

Komplike olmayan herpes zosterin olduğu 964 immün sistemi yeterli yetişkinlerde iki randomize, çift kör çalışma, 1 plasebo kontrollü ve 1 aktif kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Tedavi ilk lezyon ortaya çıktıktan sonra 72 saat içinde başlatılmıştır ve 7 gün boyunca sürdürülmüştür. Plasebo kontrollü çalışmada 419 hasta günde üç kere (n=138) famsiklovir 500 mg, günde üç kere (n=135) famsiklovir 750 mg ya da plasebo (n=146) ile tedavi edilmiştir. Famsiklovir 500 mg ile tedavi edilmiş hastalar arasında tam krutlanmaya kadar geçen medyan süre 5 gündür; plasebo ile tedavi edilmiş hastalarda bu süre 7 gün olmuştur. Genel çalışma popülasyonunda plasebo ile tedavi edilmiş hastalarla karşılaştırıldığında famsiklovir 500 mg ile tedavi edilmiş hastalar için

tam krutlanma, veziküllerin kaybolması, ülserlerin kaybolması ve krutların kaybolmasına kadar geçen süreler daha kısa olmuştur. Tedavinin deri döküntüsü ortaya çıktıktan sonraki 48 saat içinde başlatılması durumunda famsiklovirin etkilerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir; ayrı 50 yaş ve üzerindeki hastalarda etki daha fazladır. En az 1 pozitif viral kültürü olan hastaların %65.2'sinde, plasebo ile tedavi edilmiş hastalarla karşılaştırıldığında famsiklovir ile tedavi edilmiş hastalarda viral döküntünün medyan süresi daha kısadır (sırasıyla 2 gün ve 1 gün). Famsiklovir ve plasebo ile tedavi edilmiş gruplar arasında deri döküntüsü iyileşmeden önce ağrı süresi açısından genel farklılıklar gözlenmemiştir. Postherpetik nevralji (deri döküntüsü iyileşmesi sonrasında ağrı) olduğu 186 hastada (toplam çalışma popülasyonunun %44.4'u), plasebo ile tedavi edilmiş olanlarla karşılaştırıldığında 500 mg famsiklovir ile tedavi edilmiş hastalarda postherpetik nevralji medyan süresi daha kısa olmuştur (sırasıyla 63 gün ve 119 gün). Daha yüksek doz famsiklovir ile ilave etkililik gösterilmemiştir. Aktif kontrollü çalışmada 545 hasta günde üç kere üç famsiklovir dozundan birisi ile ya da günde beş kere 800 mg asiklovir ile tedavi edilmiştir. Tam lezyon krutlanmasına ve akut ağrının kaybolmasına kadar geçen süreler tüm gruplar için benzerdir ve famsiklovir ile asiklovir ile tedavi gruplar arasında postherpetik nevralji kaybolmasına kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

7 gün boyunca, günde üç kere famsiklovir 250 mg (n=139), günde iki kere famsiklovir 500 mg (n=142), günde bir kere famsiklovir 750 mg (n=140) ya da günde beş kere asiklovir 800 mg (n=138) ile tedavi edilmiş, komplike olmayan herpes zosteri bulunan 559 immün sistemi yeterli yetişkinde bir randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Tedavi ilk lezyon ortaya çıktıktan sonra 72 saat içinde başlatılmıştır. Famsiklovir tedavi grupları ve asiklovir grubu arasında tam lezyon krutlanması, veziküllerin kaybolması, ülserlerin kaybolması, krutların kaybolması ya da akut fazda ağrının kaybolmasına kadar geçen süreler açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Bu çalışmada hastalar postherpetik nevraljinin değerlendirilmesi için uzun vadeli takip edilmemiştir.

Oftalmik zosterin olduğu 497 immün sistemi yeterli yetişkinde bir randomize, çift kör çalışma gerçekleştirilmiştir. Günde üç kere famsiklovir 500 mg ya da günde beş kere asiklovir 800 mg ile tedavi ilk lezyon ortaya çıktıktan sonra 72 saat içinde başlatılmıştır ve 7 gün boyunca sürdürülmüştür. Çalışma sırasında oküler bir semptom deneyimleyen hastaların oranı ya da

şiddetli oküler semptomların olduğu hastaların oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

İmmün sistemi zayıflamış yetişkinlerde herpes zoster:

Herpes zosteri olan immün sistemi zayıflamış 148 yetişkinde bir randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastaların immün sistemi kemik iliği nakli, solid organ nakli ya da onkolojik tedaviyi takiben zayıflamış ve 10 gün boyunca günde üç kere famsiklovir 500 mg ya da günde beş kere asiklovir 800 mg ile tedavi edilmiştir; tedavi herpes zoster döküntüsü görüldükten sonraki 72 saat içinde başlatılmıştır. Tedavi grupları arasında yeni lezyon oluşumunun görüldüğü hastaların oranı ve tam lezyon krutlanması, veziküllerin kaybolması, krutların kaybolması ya da akut fazda ağrının kaybolmasına kadar geçen süreler açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde genital herpes:

Genital herpesin ilk epizodu:

Genital herpesin ilk epizodunun gözleendiği immün sistemi yeterli 965 yetişkinde üç tane randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Dört famsiklovir dozu, günde beş kere asiklovir 200 mg (n=240) ile karşılaştırılmıştır: günde üç kere 125 mg (n=144), günde üç kere 250 mg (n=242), günde üç kere 500 mg (n=243) ve günde üç kere 750 mg (n=96). Tedavi ilk lezyon ortaya çıktıktan sonra 72 saat içinde başlatılmıştır ve bir çalışmada 5 gün ve diğer iki çalışmada 10 gün boyunca sürdürülmüştür. Famsiklovir doz rejimlerinin her biri ve asiklovir arasında tüm lezyonların tam olarak iyileşmesine kadar geçen süre, HSV döküntüsünün kesilmesine kadar geçen süre ve HSV ile bağlantılı semptomların kaybolmasına kadar geçen süre açısından anlamlı farklılıklar meydana gelmemiştir. 2 gün sonra yeni lezyon oluşumu göz önüne alındığında, günde üç kere 125 mg'ın üzerindeki dozların lehine bir eğilim göze çarpmıştır. 5 günlük tedavi kürü ve 10 günlük tedavi kürünün sonuçları karşılaştırıldığında farklılıklar belirlenmemiştir.

Nükseden epizodların epizodik tedavisi:

Nükseden genital herpesin olduğu, immün sistemi yeterli 329 yetişkinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalar nükseden genital herpes epizodunun ilk işaret ya da semptomundan sonra 6 saat içinde 1 gün boyunca günde iki kere famsiklovir 1000 mg (n=163) ya da plasebo (n=166) ile kendi kendilerine tedavi başlatmıştır. Gelişimi

durdurulmamış lezyonların (papül evresinin ötesine progresyon yapan) olduğu hastalar arasında iyileşmeye kadar geçen medyan süre, famsiklovir ile tedavi edilmiş hastalarda (n=125) 4.3 gün ve plasebo ile tedavi edilmiş hastalarda (n=145) 6.1 gün olarak belirlenmiştir. Plasebo ve famsiklovir ile tedavi edilmiş gruplar arasında iyileşmeye kadar geçen süre açısından medyan farklılık 1.8 gündür (%95 CI: 0.8 - 2.8). Famsiklovir ile tedavi edilmiş hastaların yüzde yirmi üçünde lezyonların gelişimi durmuştur (eritemin ötesinde lezyon gelişimi yoktur); bu oran plasebo ile tedavi edilmiş hastalarda %13'tür. Tüm genital herpes semptomlarının (karıncalanma, kaşıntı, yanma, ağrı ya da hassasiyet) kaybolmasına kadar geçen süre famsiklovir ile tedavi edilmiş hastalarda 3.3 günken, plasebo ile tedavi edilmiş hastalarda 5.4 gündür.

Nükseden genital herpesin olduğu, immün sistemi yeterli 756 yetişkinde randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalar nükseden genital herpes epizodunun ilk işaret ya da semptomundan sonra 6 saat içinde 1 gün boyunca günde iki kere famsiklovir 1000 mg (n=371) ya da 3 gün boyunca günde iki kere valasiklovir 500 mg (n=385) ile kendi kendilerine tedavi başlatmıştır. Gelişimi durdurulmamış lezyonların olduğu hastalar arasında iyileşmeye kadar geçen medyan süre, famsiklovir ile tedavi edilmiş hastalarda (n=249) 4.3 gün ve valasiklovir ile tedavi edilmiş hastalarda (n=253) 4.1 gün olarak belirlenmiştir. Famsiklovir ve valasiklovir ile tedavi edilmiş gruplar arasında iyileşmeye kadar geçen süre açısından medyan farklılık 0.16 gündür (%95 CI: -0.15 - 0.60).

Nükseden genital herpesin olduğu, immün sistemi yeterli 304 Siyah yetişkinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalar nükseden genital herpes epizodunun ilk işaret ya da semptomundan sonra 6 saat içinde 1 gün boyunca günde iki kere famsiklovir 1000 mg (n=206) ya da plasebo (n=98) ile kendi kendilerine tedavi başlatmıştır. Gelişimi durdurulmamış lezyonların olduğu hastalar arasında iyileşmeye kadar geçen medyan süre, famsiklovir ile tedavi edilmiş hastalarda (n=152) 5.4 gün ve plasebo ile tedavi edilmiş hastalarda (n=78) 4.8 gün olarak belirlenmiştir. Famsiklovir ve plasebo ile tedavi edilmiş gruplar arasında iyileşmeye kadar geçen süre açısından medyan farklılık -0.26 gündür (%95 CI: -0.98 - 0.40). Siyah hastalar üzerinde yapılan bu çalışmada beklenmedik ya da yeni güvenilirlik bulgularına rastlanmamıştır.

Nükseden genital herpesin olduğu, immün sistemi yeterli ve HIV ile enfekte 616 yetişkinde bir randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Eğer CD4⁺ sayımı ≥ 500 hücre/ μ L ve/veya CD4% değeri ≥ 25 ise HIV ile enfekte olan hastalar uygun kabul edilmiştir. Hastalar

nükseden genital herpes epizodunun ilk işaret ya da semptomundan sonra 12 saat içinde bir defada famsiklovir 500 mg ve daha sonra 2 gün boyunca günde iki kere 250 mg ya da 5 gün boyunca günde iki kere famsiklovir 125 mg ile kendi kendilerine tedavi başlatmıştır. Çalışma, iki tam ve ardışık nüks için her bir uygun hastayı tedavi ve takip etmek üzere tasarlanmıştır. Randomize ve tedavi edilmiş 616 hastada toplam 1038 nüks gerçekleşmiştir. Birincil sonlanım noktası, tedavi başlatıldıktan sonra 5.5. günde (132 saat) tahmini lezyonsuz olma olasılığı olarak belirlenmiştir. Tahmini olasılık 2 günlük rejimle tedavi edilmiş nüksler için %24.4 ve 5 günlük rejimle tedavi edilmiş nüksler için %27.6'dır. Tedavi farklılığının tek taraflı %97.5 güven üst sınırı %1.7 olarak belirlenmiştir ve bu değer eşit-etkinlik ilanı için konulmuş ön tanımlı sınırın içindedir. Tedavi süresi boyunca famsiklovir 2 gün ya da 5 gün tedavi grupları için ortalama semptom ve fonksiyon etki skorları arasında farklılıklar gözlenmemiştir.

Nükseden genital herpesin olduğu, immün sistemi yeterli 775 yetişkinde iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir; çalışmaların birisinde tedavi klinikte, diğerinde tedavi hasta tarafından başlatılmıştır. Her biri 5 gün boyunca günde iki kere uygulanan üç famsiklovir dozu değerlendirilmiştir: 125 mg (n=195), 250 mg (n=206) ve 500 mg (n=194). Klinikte başlatılmış tedavi çalışmasında hastalar kayıt sırasında ülser evresinin ötesine progresyon yapmamış ya da ilk famsiklovir dozundan >6 saat önce mevcut olmayan lezyonlara sahiptirler. Bu çalışmada famsiklovir 125 mg grubunda (n=78) iyileşmeye kadar geçen medyan süre 4.3 gündür; diğer yandan bu süre plasebo ile tedavi edilmiş grupta (n=79) 5.0 gün olarak belirlenmiştir (tehlike oranı = 1.80, 95% CI: 1.27 - 2.54, p-değeri = 0.0009). Tedavinin hastalar tarafından başlatıldığı çalışmada hastalar nükseden genital herpes lezyonları ya da prodromal semptomlardan sonraki 6 saat içinde kendi kendilerine tedavi başlatmıştır; famsiklovir 125 mg grubunda (n=108) iyileşmeye kadar geçen medyan süre 3.8 gündür; diğer yandan bu süre plasebo ile tedavi edilmiş grupta (n=88) 4.8 gün olarak belirlenmiştir (tehlike oranı = 1.72, 95% CI: 1.28 - 2.32, p-değeri = 0.0004). Bu iki çalışmadan elde edilen bulgular, üç dozun da lezyonların iyileşmesine kadar geçen süreyi, viral döküntünün kesilmesine kadar geçen süreyi ve bağlantılı genital herpes semptomlarının süresini azaltmada etkili olduğunu göstermiştir.

Nükseden genital herpes baskılanması:

Yıl başına 6 ya da daha fazla nüksü öyküsü olan immün sistemi yeterli 934 yetişkinde iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü 12 aylık çalışma gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırmalar şunları kapsamaktadır: günde üç kere 125 mg, günde iki kere 250 mg, günde üç kere 250 mg

famsiklovir ve plasebo. 12. ayda hastaların %60 ila %65'ine famsiklovir ve %25'ine plasebo tedavisi uygulandığı görülmüştür. Günde iki kere 250 mg ile tedavi edilen hastalarda 6. ve 12. aylarda nüks oranları tabloda belirtilmektedir.

Supresif tedavi gören, nükseden genital herpesi olan yetişkinlerde 6. ve 12. aylarda nüks oranları

	6. ayda nüks oranları		12. ayda nüks oranları	
	Famsiklovir 250 mg günde iki kere (n=236)	Plasebo (n=233)	Famsiklovir 250 mg günde iki kere (n=236)	Plasebo (n=233)
Nüksün gözlenmediği	39%	10%	29%	6%
Nüksler†	47%	74%	53%	78%
Takip kaybı‡	14%	16%	17%	16%

† Hasta tarafından bildirilen verilere dayalı; bir hekim tarafından doğrulanması gerekmez.

‡ Çekilmeden önce son iletişim sırasında nüksün olmadığı hastalar.

Famsiklovir ile tedavi edilmiş hastalarda, plasebo ile tedavi edilmiş hastalarla karşılaştırıldığında nükslerin medyan sayısı 1/5'tir. Daha yüksek famsiklovir dozları etkililikteki artışla ilişkilendirilmemiştir.

İmmün sistemi zayıflamış yetişkinlerde genital herpes:

Nükseden epizodların epizodik tedavisi:

Lezyon ortaya çıktıktan sonra 48 saat içinde tedavi edilmiş nükseden orolabial ya da genital herpesi olan HIV ile enfekte edilmiş hastalarda yapılan bir randomize, çift kör çalışmada 7 gün boyunca günde 5 kere asiklovir 400 mg (n=143), 7 gün boyunca (n=150) günde iki kere famsiklovir 500 mg (n=143) ile karşılaştırılmıştır. Hastaların yaklaşık %40'ında CD₄⁺ sayımı <200 hücre/mm³'tür; hastaların %54'ünde anogenital lezyonlar vardır ve %35'inde orolabial lezyonlar vardır. Famsiklovir tedavisinin yeni lezyon oluşumunun azaltılması ve tam iyileşmeye kadar geçen zaman açısından oral asiklovire benzer olduğu belirlenmiştir.

Nükseden genital herpes baskılanması:

8 hafta boyunca HSV nüksü baskılanmasında günde iki kere 500 mg famsiklovir uygulamasının değerlendirilmesi için 48 HIV hastasında bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çaprazlama çalışması gerçekleştirilmiştir. Famsiklovirin ölçülen etkililik parametreleri açısından plasebodan üstün olduğu görülmüştür. Famsiklovir ile tedavi edilmiş grupta, HSV döküntüsünün olduğu

günlerin yüzdesinde yaklaşık 10 kat azalma ($p=0.0003$) ve anogenital bölgelerden HSV döküntüsünün olduğu hastaların oranında 6.7 kat azalma ($p=0.0065$) olmuştur. Ayrıca herhangi bir bölgeden HSV döküntüsünün olduğu hastaların oranında 8.7 kat azalma olmuştur. Famsiklovir grubunda genel olarak, plasebo ile karşılaştırıldığında asemptomatik, semptomatik, subklinik ya da herhangi bir bölgeden lezyonal HSV döküntüsünün olduğu günlerin yüzdesi anlamlı oranda azalmıştır ($p=0.0012$). Famsiklovir tedavi grubunda, plasebo ile karşılaştırıldığında lezyonların olduğu günlerin yüzdesinde 2.6 katlık bir azalma ($p=0.0101$) ve lezyonların/semptomların olduğu günlerin yüzdesinde de 3.6 katlık bir azalma meydana gelmiştir.

Maksimum incelenen günlük doz ve süresi:

Famsiklovir, herpes zosteri olan hastalarda yedi gün boyunca günde üç kere 750 mg dozlara kadar, genital herpesin ilk epizodunun olduğu hastalarda 5 gün boyunca günde üç kere 750 mg dozlara kadar ya da 10 gün boyunca günde üç kere 500 mg dozlara kadar, nükseden genital herpesin olduğu hastalarda bir gün boyunca günde iki kere 1000 mg, nükseden herpes labialisin olduğu hastalarda günde bir kere 1500 mg ya da nükseden genital herpesin olduğu hastalarda supresif tedavi olarak 12 ay boyunca günde üç kere 250 mg dozlara kadar iyi tolere edilmiştir. Famsiklovir ayrıca, herpes zoster için 10 gün boyunca günde üç kere 500 mg ile tedavi edilmiş immün sistemi zayıflamış hastalarda, 7 gün boyunca günde iki kere 500 mg ile tedavi edilmiş nükseden genital ya da orolabial herpesi olan immün sistemi zayıflamış hastalarda ve nükseden genital herpes için supresif tedavi olarak 4 aya kadar günde iki kere 500 mg alan immün sistemi zayıflamış hastalarda iyi tolere edilmiştir.

Pediyatrik hastalar

18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda famsiklovirin etkililiği belirlenmemiştir. 1 ila ≤ 12 yaşındaki 169 pediyatrik hastada famsiklovir deneysel oral granüllerin güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu hastaların 100'ü 1 ila ≤ 12 yaşında olup, 7 gün boyunca ya günde iki kez (herpes simpleks virüsü enfeksiyonu olan 47 hasta) veya üç kez (suçiçeği olan 53 hasta) famsiklovir oral granüllerle (150 mg ila 500 mg aralığında uygulanan) tedavi edilmiştir. Geriye kalan 69 hasta (18 hasta 1 ila ≤ 12 aylık, 51 hasta 1 ila ≤ 12 yaş) famsiklovir oral granüllerin (25 mg ila 500 mg aralığında uygulanan) kullanıldığı tekli doz farmakokinetiği ve güvenlilik çalışmalarına katılmıştır. Klinik çalışmalarda rapor edilen advers olaylar ve laboratuvar anomalilerin sıklığı, yoğunluğu ve yapısı yetişkinlerde görülene benzer bulunmuştur.

Mevcut veriler famsiklovirin bu hasta popülasyonunda suçiçeği veya herpes simpleks enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımını desteklemek için yetersizdir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama yolu). Pediatrik hastalarda herhangi bir etkililik çalışması yürütülmemiş olup, güvenilirlik ve farmakokinetik pediatri çalışmalarında değerlendirilenlerle benzer hastalıkları olan (yani suçiçeği veya gingivostomatit) yetişkinlerde yeterli veri mevcut değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Famsiklovir, antiviral aktif bir bileşik olan pensiklovirin oral uygulanan ön ilacıdır. Oral uygulama sonrasında famsiklovir hızla ve büyük ölçüde absorbe edilerek pensiklovir aktif bileşiğine dönüşür.

Famsiklovirin oral uygulamasından sonra pensiklovirin biyoyararlanımı %77'dir. Tek doz olarak uygulanan 125 mg ila 1000 mg'lık bir famsiklovir doz aralığında pensiklovir plazma konsantrasyonları doz ile orantılı olarak artmıştır. Bir çalışmada, 125 mg, 250 mg, 500 mg ve 750 mg oral famsiklovir dozundan sonra elde edilen plazmadaki en yüksek ortalama pensiklovir konsantrasyonlarının; sırasıyla 0.8 mikrogram/ml, 1.6 mikrogram/ml, 3.3 mikrogram/ml ve 5.1 mikrogram/ml olduğu ve bu düzeylere, dozdan medyan 45 dakika sonra ulaşıldığı görülmüştür. Bir diğer çalışmada, 250 mg, 500 mg ve 1000 mg oral famsiklovirin dozundan sonra elde edilen pensiklovir ortalama pik konsantrasyonları sırasıyla 1.5 mikrogram/ml, 3.2 mikrogram/ml ve 5.8 mikrogram/ml'dir. Oral olarak alınan famsiklovirden oluşan pensiklovirin sistemik yararlanımının (EAA) boyutu yiyeceklerden etkilenmemektedir. Pensiklovirin plazma konsantrasyon-zaman eğrileri tek ve çoğul uygulamaları takiben (günde iki ve üç defa) birbirine yakındır. Bu, famsiklovir ile tekrarlı doz uygulamasından sonra pensiklovir birikimi olmadığını göstermektedir.

Dağılım:

Pensiklovir ve bunun 6-deoksi ön-maddesi, plazma proteinlerine düşük oranda (<%20) bağlanır.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Famsiklovir, genellikle pensiklovir ve onun 6-deoksi ön-maddesi şeklinde idrarla değişmeden itrah edilir. İdrarda, değişikliğe uğramamış famsiklovir teşhis edilmemiştir. Tübüler sekresyon, bileşiğin böbrekler yoluyla vücuttan atılmasına katkıda bulunur.

Famsiklovirle tek ve tekrarlı doz uygulamasının ardından pensiklovirin terminal plazma yarı ömrünün yaklaşık 2 saat olduğu belirlenmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum konusunda veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hem tek doz hem de tekrarlanan doz uygulamaları sonrasında renal fonksiyondaki düşüşle birlikte pensiklovirin de plazma klerensi, renal klerensi ve plazma eliminasyon oranı lineer olarak azalmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Karaciğer yetmezliği:

Oral famsikloviri takiben hafif veya orta düzeyde karaciğer yetmezliğinin pensiklovirin uzamış sistemik yararlanımı üzerine etkisi yoktur. Hafif veya orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda pensiklovirin farmakokinetikleri çalışılmamıştır. Bu hastalarda famsiklovirin aktif metaboliti pensiklovire dönüşümü bozulabilir; bu da pensiklovirin plazmadaki konsantrasyonlarının düşük olmasına ve dolayısıyla famsiklovirin etkililiğinde azalma olasılığının ortaya çıkmasına neden olur (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler-Klinik çalışmalar bölümünde tarif edilen pediyatrik çalışmalarda famsiklovir dozları hastanın vücut ağırlığını temel almış ve yetişkinlerde 500 mg famsiklovir uygulandıktan sonra gözlenen pensiklovir sistemik maruziyetine benzer sistemik maruziyetler sağlamak üzere seçilmiştir. Çocuklarda bu dozlarla gözlenen farmakokinetiğe dayalı olarak, yeni bir ağırlık bazlı doz uygulama algoritması tasarlanmış ve 1 ila ≤12 yaşındaki

hastalarda yapılan çoklu doz güvenlilik çalışmalarında kullanılmıştır. Revize ağırlık bazlı doz uygulama algoritması ile farmakokinetik verileri toplanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı ve genç gönüllüler ile gerçekleştirilen çapraz-çalışma karşılaştırmalarına dayanarak, ortalama pensiklovir EAA'sı famsiklovirin oral alımını takiben yaşlı gönüllülerde (65-79 yaş) genç gönüllülere göre yaklaşık %40 daha yüksek ve pensiklovir renal klerensi yaklaşık %20 daha düşüktür. İki yaş grubu arasındaki bazı farklılıklar renal fonksiyondaki farklılıklara bağlı olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece yaşa bağlı bir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Cinsiyet:

Pensiklovirin renal klerensinde kadın ve erkek hastalar arasında küçük değişiklikler bildirilmiştir ve renal fonksiyondaki cinsiyetler arası değişikliklere bağlıdır. Cinsiyete bağlı bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Herpes zoster enfeksiyonlu hastalar:

Komplikasyonsuz herpes zoster, oral famsiklovir verilmesinden sonra ölçülen pensiklovir farmakokinetiğini anlamlı şekilde değiştirmez. Famsiklovirin tek doz veya tekrarlanan dozlarda verilmesini takiben herpes zosterli hastalarda pensiklovirin terminal plazma yarı ömrü sırasıyla 2.8 saat ve 2.7 saattir.

İrk:

Siyah ve Beyaz ırk mensubu gönüllülerde günde bir kez, iki kez veya üç kez tekrar eden veya tekli famsiklovir 500 mg uygulamasından sonra elde edilen farmakokinetik parametreleri karşılaştırmak üzere retrospektif bir değerlendirme yürütülmüştür. Sağlıklı gönüllülerde yapılan (tekli doz) bir çalışmadan ve farklı renal bozukluk dereceleri olan gönüllülerde yapılan bir çalışmadan (tekli ve tekrar eden doz) ve hepatik bozukluğu olan gönüllülerde yapılan bir çalışmadan (tekli doz) elde edilen veriler Siyah ve Beyaz gönüllüler arasında pensiklovirin farmakokinetiği açısından ilgili herhangi bir farklılıkları göstermemiştir.

5.3. Klinik-öncesi güvenlilik verileri

Karsinojen etki

Günde 200 mg/kg'ın 2 yıl boyunca kullanıldığı çalışmalarda herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Dişi sıçanlarda tolere edilen maksimal günlük dozun (600 mg/kg) verilmesine,

meme adenokarsinomu (bu çalışmada kullanılan sıçanlarda görülen yaygın bir tümör) insidansında artış eşlik etmiştir. Erkek sıçanlardaki veya erkek ya da dişi farelerdeki neoplazi insidansında değişiklik olmamıştır.

Genotoksisite

Gen mutasyonunu, kromozom hasarını ve onarılabilen DNA hasarını ortaya çıkarmak amacıyla yapılan çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* test sırasında famsiklovir, genotoksik bulunmamıştır. Pensiklovir (famsiklovirin aktif metabolitinin), kendi sınıfındaki diğer ilaçlar gibi, kromozom hasarına neden olmuş ama gerek bakteri gerekse memeli hücreleri sistemlerinde gen mutasyonlarına yol açmamıştır; *in vitro* DNA onarımında artış olduğunu gösteren bir kanıt da bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi

Famsiklovir, laboratuvar hayvanlarında iyi tolere edilir. Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi famsiklovir kullanımında da testis epitelinde dejeneratif değişiklikler dikkati çekmiştir.

Famsiklovirin insanda sperm sayısı, morfolojisi ve mortalitesi üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. 500 mg/kg famsiklovir verilen sıçanlarda fertilité azalması gözlenmiştir. Famsiklovir verilen dişi sıçanlarda fertilité üzerinde anlamlı bir etki bildirilmemiştir.

Sıçanlarda juvenil toksisite çalışmaları

Famsiklovir juvenil sıçanlarda doğum sonrası 4. günden itibaren 10 hafta boyunca 0, 40, 125 veya 400 mg/kg/günlük dozlarda günlük olarak uygulanmıştır. Tedavi ilişkili ölümler veya klinik gözlemler söz konusu olmamıştır. Famsiklovirin toksisitesi yetişkin hayvanlara kıyasla juvenil sıçanlarda artmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Kroskarmelloz sodyum

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry White 04F58804 içeriği:

- Hipromelloz
- Titanyum dioksit (E 171)
- Polietilen glikol / Makrogol

6.2. Geçimsizlikler

Spesifik bir geçimsizlik söz konusu değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliėi ve içeriği

21 film tablet, PVC/PVDC-Alüminyum blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliėi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliėi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Florya Asfaltı, Florya İş Merkezi

B Blok No:88/6

Bakırköy, İstanbul

Tel: 0 212 481 79 52

Fax: 0 212 481 79 52

e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

233 / 44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ