

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİRMOL 125 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 125 mg famsiklovir içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 11 mg

Kroskarmelloz Sodyum 20 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 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 aşağıdaki durumlarda kullanılmalıdır:

Varicella zoster virüs (VZV) enfeksiyonları- herpes zoster

- İmmün kompetan (immün sistemi normal işleyen hastalar) yetişkinlerde herpes zoster (zona) ve oftalmik zoster tedavisinde;
- İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde herpes zoster tedavisinde;

Herpes simplex virüs (HSV) enfeksiyonları-genital herpes

- İmmün kompetan yetişkinlerde genital herpesin ilk ve rekürren ataklarının tedavisinde;
- İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde genital herpesin rekürren ataklarının tedavisinde;
- İmmün kompetan ve immün yetmezliği olan hastalarda rekürren genital herpes ataklarının baskılanmasında

HIV enfeksiyonu haricindeki nedenlerden ötürü immün yetmezliği olan HSV ile infekte hastalarda klinik çalışma yürütülmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Oral yoldan kullanılır.

Aç ya da tok karına alınabilir.

İmmünkompetan yetişkinlerde herpes zoster

7 gün boyunca günde üç kez 500 mg veya günde iki kez 750 mg.

Tedavi, herpes zoster tanısı konulduktan hemen sonra başlatılmalıdır.

İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde herpes zoster

10 gün boyunca günde üç kez 500 mg.

Tedavi, herpes zoster tanısı konulduktan hemen sonra başlatılmalıdır.

İmmün kompetan yetişkinlerde genital herpes

Genital herpesin ilk ataklarının tedavisi: 5 gün boyunca günde üç kez 250 mg. Tedavi, ilk genital herpes atağı tanısı konulduktan hemen sonra başlatılmalıdır.

Rekürren genital herpesin epizodik tedavisi: 5 gün boyunca günde iki kez 125 mg. Tedavi, prodromal semptom (örn. karıncalanma, kaşınma, yanma, ağrı) veya lezyon başlangıcından hemen sonra başlatılmalıdır.

İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde rekürren genital herpes

Rekürren genital herpesin epizodik tedavisi: 7 gün boyunca günde iki kez 500 mg. Tedavi, prodromal semptom (örn. karıncalanma, kaşınma, yanma, ağrı) veya lezyon başlangıcından hemen sonra başlatılmalıdır.

İmmün kompetan yetişkinlerde rekürren genital herpes ataklarının baskılanması

Günde iki kez 250 mg. Maksimum 12 aylık sürekli antiviral tedavi sonrasında baskılayıcı tedavi rekürrens sıklığı ve şiddetinin tekrar değerlendirilmesi için bırakılmalıdır. Tekrar değerlendirme periyodu en az iki rekürrensi kapsamalıdır. Hastalığın devam ettiği hastalar tekrar baskılayıcı tedaviye başlayabilir.

İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde rekürren genital herpes ataklarının baskılanması

Günde iki kez 500 mg.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği olanlarda

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği olanlar

Pensiklovirin klerensi böbrek fonksiyonuna bağlı olarak azaldığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara doz verilirken özellikle dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalara verilmesi önerilen dozlar aşağıda (Tablo 1) yer almaktadır.

Tablo 1. Böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalar için doz önerileri		
Endikasyon ve nominal doz rejimi	Kreatinin klerensi (ml/dk)	Ayarlanmış doz rejimi
İmmün kompetan yetişkinlerde herpes zoster tedavisi 7 gün boyunca günde 3 kez 500 mg veya iki kez 750 mg	≥60	7 gün boyunca günde 3 kez 500 mg veya iki kez 750 mg
	40-59	7 gün boyunca günde 2 kez 500 mg
	20-39	7 gün boyunca günde 1 kez 500 mg
	<20	7 gün boyunca günde 1 kez 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	7 gün boyunca her diyaliz seansı sonrasında 250 mg
İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde herpes zoster tedavisi 10 gün boyunca günde 3 kez 500 mg	≥60	10 gün boyunca günde 3 kez 500 mg
	40-59	10 gün boyunca günde 2 kez 500 mg
	20-39	10 gün boyunca günde 1 kez 500 mg
	<20	10 gün boyunca günde 1 kez 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	10 gün boyunca her diyaliz seansı sonrasında 250 mg
İmmün kompetan yetişkinlerde genital herpesin ilk ataklarının tedavisinde 5 gün boyunca günde 3 kez 250 mg	≥40	5 gün boyunca günde 3 kez 250 mg
	20-39	5 gün boyunca günde 2 kez 250 mg
	<20	5 gün boyunca günde 1 kez 250 mg
	Hemodiyaliz hastaları	5 gün boyunca her diyaliz seansı sonrasında 250 mg

İmmün kompetan yetişkinlerde rekürren genital herpesin epizodik tedavisinde 5 gün boyunca günde 2 kez 125 mg	≥ 20	5 gün boyunca günde 2 kez 125 mg
	< 20	5 gün boyunca günde 1 kez 125 mg
İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde rekürren genital herpesin epizodik tedavisinde 7 gün boyunca günde 2 kez 500 mg	Hemodiyaliz hastaları	5 gün boyunca her diyaliz seansı sonrasında 125 mg
	≥ 40	7 gün boyunca günde 2 kez 500 mg
İmmün kompetan yetişkinlerde rekürren genital herpes ataklarının baskılanmasında Günde 2 kez 250 mg	20-39	7 gün boyunca günde 1 kez 500 mg
	< 20	7 gün boyunca günde 1 kez 250 mg
İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde rekürren genital herpes ataklarının baskılanmasında Günde 2 kez 500 mg	Hemodiyaliz hastaları	7 gün boyunca her diyaliz seansı sonrasında 250 mg
	≥ 40	Günde 2 kez 250 mg
İmmün kompetan yetişkinlerde rekürren genital herpes ataklarının baskılanmasında Günde 2 kez 250 mg	20-39	Günde 2 kez 125 mg
	< 20	Günde 1 kez 125 mg
İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde rekürren genital herpes ataklarının baskılanmasında Günde 2 kez 500 mg	Hemodiyaliz hastaları	Her diyaliz seansı sonrasında 125 mg
	≥ 40	Günde 2 kez 500 mg
İmmün kompetan yetişkinlerde rekürren genital herpes ataklarının baskılanmasında Günde 2 kez 500 mg	20-39	Günde 1 kez 500 mg
	< 20	Günde 1 kez 250 mg
İmmün yetmezliği olan yetişkinlerde rekürren genital herpes ataklarının baskılanmasında Günde 2 kez 500 mg	Hemodiyaliz hastaları	Her diyaliz seansı sonrasında 250 mg
	≥ 40	Günde 2 kez 500 mg

Diyaliz uygulanan hastalar:

Hemodiyaliz uygulanan hastalar için diyaliz arası dönemde doz aralığının 48 saat olması önerilmektedir. Dört saatlik hemodiyaliz uygulaması pensiklovirin plazma konsantrasyonlarında yaklaşık %75 oranında bir azalmaya neden olduğundan famsiklovir dozu diyalizin hemen sonrasında uygulanmalıdır. Önerilen doz rejimleri yukarıdaki tabloda (Tablo 1) gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Famsiklovirin çocuklarda etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir, bu nedenle 18 yaş altı çocuk ve ergenlerde famsiklovir kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmadığı takdirde doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Famsiklovir, pensiklovir veya VİRMOL film kaplı tablet içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontraendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doz ayarlaması gerekebileceğinden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir (Kullanım şekli ve dozu bölümüne bakınız). Böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda özel önlem alınması gerekli değildir.

Famsiklovir ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Bu hastalarda famsiklovirin aktif metaboliti olan pensiklovire dönüştürülmesinde azalma görülebilir, bu da pensiklovirin plazma konsantrasyonlarının azalmasına yol açarak famsiklovirin etkinliğinde azalmaya neden olabilir.

Zoster tedavisinde klinik yanıt, özellikle immün yetmezlikli hastalarda yakından izlenmelidir. Oral tedavinin yetersiz olduğu düşünüldüğünde intravenöz antiviral tedavi akla getirilmelidir. Komplike herpes zosterli hastalarda (örn., viseral tutulumun olduğu hastalar, dissemine zoster, motor nöropati, ensefalit ve serebrovasküler komplikasyonlar) intravenöz antiviral ile tedavi edilmelidir.

Oftalmik zosterli immün yetmezlikli hastalara veya hastalığın yayılma ve viseral organ tutulumu açısından yüksek riske sahip olanlara intravenöz antiviral tedavi uygulanmalıdır.

Genital herpes cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Bulaş riski akut ataklar sırasında daha yüksektir. Antiviral tedaviye başlanmış olsa da hastalar semptom gösterdikleri sürece cinsel ilişkiden kaçınmalıdır.

Antiviral ilaçlarla tedavi sırasında viral atılım sıklığı anlamlı ölçüde azalır. Bununla birlikte, teorik olarak virüs bulaşması olasıdır, bu nedenle hastalar cinsel ilişkiye uygun şekilde korunarak (kondom kullanarak) girmelidir.

VİRMOL 125 mg film kaplı tabletin her bir dozunda 11 mg laktoz monohidrat bulunmaktadır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

VİRMOL her bir film kaplı tabletinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik açıdan anlamlı olan herhangi bir farmakokinetik etkileşim tanımlanmamıştır. Probenesid ve böbrek fizyolojisini etkileyen diğer ilaçlar eliminasyon için rekabet ederek pensiklovirin (famsiklovirin aktif metaboliti) plazma seviyelerinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle günde üç kez 500 mg famsiklovir ile birlikte probenesid alan hastalar toksisite açısından izlenmelidir. Hastalarda şiddetli baş dönmesi, uykululuk hali, konfüzyon veya diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları görülmesi halinde famsiklovir dozunun günde üç kez 250 mg'a düşürülmesi düşünülmelidir.

İnaktif metabolit olan 6-deoksi pensiklovirin (famsiklovirin deasetilasyonu yoluyla oluşur) pensikloviere 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.

Her ne kadar famsiklovir *in vitro* ortamda aldehit oksidazın zayıf bir inhibitörü olsa da, aldehit oksidaz ile metabolize olan ilaçlar etkileşim görülebilir.

Preklinik çalışmalarda sitokrom P450 enzimlerinin indüklemeye ve CYP3A4'ü inhibe etme potansiyeli olmadığı görülmüştür.

Yiyeceklerle birlikte verildiğinde pensiklovirin sistemik biyoyararlanımı değişmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Bu kategorideki ilaçlar hayvan deneyleri ve gebelerde yapılan kontrollü çapraz çalışmalarda risk olasılığı doğrulanmamış ilaçlardır.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda yürütülen çalışmalarda famsiklovir veya pensiklovir ile embriyotoksik veya teratojenik etki görülmemişse de insanlarda gebelik döneminde famsiklovir kullanımının güvenilirliği tespit edilmemiştir. Bu nedenle, VİRMOL gebe kadınlarda ancak tedavinin potansiyel faydalarının olası risklerinden çok daha üstün geldiği durumlarda kullanılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulananlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, oral yoldan famsiklovir verilen laktasyon dönemindeki dişilerde anne sütüne pensiklovirin geçtiği tespit edilmiştir. İnsanlarda anne sütüne geçtiğine dair bir veri bulunmamaktadır. VİRMOL emziren annelerde ancak tedavinin potansiyel faydalarının olası risklerinden çok daha üstün geldiği durumlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, 500 mg/kg/gün famsiklovir verilen erkek sıçanlarda doğurganlıkta azalma görülmüştür. Famsiklovir verilen dişi sıçanların doğurganlığında azalma görülmemiştir. Famsiklovirin erkek sıçanlarda spermatogenez veya sperm morfolojisi ve hareketliliği üzerine önemli etkileri olmadığı saptanmıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Famsiklovirin araç ve makine kullanımı üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. VİRMOL kullanımı sırasında baş dönmesi, somnolans, konfüzyon veya diğer merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları yaşayan hastalar araç ve makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Famsiklovir insan çalışmalarında iyi tolere edilmiştir. Klinik çalışmalarda baş ağrısı ve mide bulantısı görüldüğü bildirilmiştir. Bunların genellikle hafif ve orta şiddette ve plasebo verilenlerle aynı oranda görüldüğü bildirilmiştir.

Plasebo (n=657) ve aktif kontrollü (n=930) çalışmalarda toplam 1.587 hasta famsiklovir tedavisi görmüştür. Bu klinik çalışmalar retrospektif olarak incelenerek aşağıda sıralanan advers reaksiyonlar için sıklık kategorileri elde edilmiştir. Bu klinik çalışmalarda hiç gözlenmeyen advers etkiler için %95 güven aralığının üst sınırını 3/X'den fazla olması beklenmemektedir ("Üç kuralı"na dayanarak), burada X toplam örneklem sayısıdır (n=1.587).

Sıklıklar şöyle tanımlanmıştır:

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).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, somnolans (çoğunlukla yaşlılarda)

Deri ve deri altı dokusunun hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: Ürtiker, ciddi deri reaksiyonları* (Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Konfüzyon (çoğunlukla yaşlılarda)

Seyrek: Halüsinasyon

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Çok seyrek: Kolestatik sarılık

Kan ve lenf sistemi hastalıklar

Seyrek: Trombositopeni

*Klinik çalışmalarda hiç bildirilmemiş, kategori “üç kuralı”na dayanarak belirlenmiştir.

HIV ile enfekte hastalar

HIV ile enfekte hastalarda famsiklovir (Günde iki kere 500 mg; n=150) ve asiklovir (günde beş kere 400 mg; n=143) kullanımıyla en sık bildirilen advers olaylar arasında baş ağrısı (sırasıyla %16,7 , %15,4), bulantı (%10,7, %12,6), diyare (%6,7, %10,5), kusma (%4,7, %3,5), yorgunluk (%4,0, %2,1) ve karın ağrısı (%3,3, %5,6) yer almaktadır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Famsiklovir ile doz aşımına ilişkin mevcut veriler sınırlıdır. 10,5 g ile kazara akut doz aşımının semptom oluşturmadığı bildirilmiştir. Kronik kullanıldığında (iki yıl boyunca 10 g/gün) iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda uygun semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Altta yatan böbrek hastalığı olan ve famsiklovir dozu böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmamış olan hastalarda nadiren akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir.

Pensiklovir diyaliz ile uzaklaştırılabilir, dört saatlik diyaliz sonrasında pensiklovirin plazma konsantrasyonları yaklaşık %75 oranında azalır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Nükleozidler ve nükleotidler (ters transkriptaz inhibitörleri hariç)

ATC Kodu: J05AB09

Famsiklovir pensiklovirin oral şeklidir. Famsiklovir, in vivo ortamda hızla pensiklovire dönüşür. Pensiklovirin varicella zoster virüsü (VZV), herpes simplex tip 1 ve tip 2 virüsleri dahil insan herpes virüslerine karşı in vivo ve in vitro ortamda etkili olduğu gösterilmiştir.

Oral yoldan uygulanan famsiklovirin antiviral etki gösterdiği birçok hayvan modelinde kanıtlanmıştır. Bu etki famsiklovirin in vivo'da pensiklovire dönüşmesi sayesinde ortaya çıkar. Pensiklovir virüs ile enfekte hücreleri hedef alır ve burada hızlı ve etkin bir şekilde viral timidin kinaz aracılığıyla trifosfata dönüşür. Pensiklovir trifosfat, viral DNA replikasyonunu inhibe eder ve enfekte hücrelerde 12 saatin üzerinde kalır. Pensiklovir uygulanan enfekte olmayan hücrelerde pensiklovir trifosfat konsantrasyonları ancak saptanabilir düzeydedir. Bu nedenle, enfekte olmayan hücrelerin pensiklovirin terapötik konsantrasyonlarından etkilenmesi olası değildir.

Herpes simplex virüsü (HSV) suşlarında en sık karşılaşılan asiklovir direnci tipi timidin kinaz (TK) enzimi üretim eksikliğidir. TK eksikliği olan bu gibi suşların hem pensiklovir hem de asiklovire çapraz direnç göstermesi olasıdır. Bununla birlikte, pensiklovirin farklı bir DNA polimeraz taşıyan asiklovire dirençli bir HSV suşuna karşı in vitro ortamda etkili olduğu gösterilmiştir.

Rekürren genital herpes enfeksiyonlarının baskılanması için immünokompetan hastaların dört ay boyunca famsiklovir ile tedavi edildiği bir çalışmada, 71 hastadan izole edilen suşlar incelenmiş ve bu suşlarda famsiklovir direnci saptanmamıştır.

Pensiklovir ve famsiklovir ile yapılan klinik çalışmalarda (dört aya kadar hastalara famsiklovir tedavisi uygulanan çalışmalar dahil) pensiklovir direnci görülme sıklığının az olduğu belirlenmiştir. Direnç oranı şu ana kadar incelenen toplam 981 suшта % 0,3, immün yetmezlikli hastalardan izole edilen 529 suшта ise % 0,19 olarak bulunmuştur. Dirençli suşlar

ya tedavi başlangıcında ya da plasebo grubunda saptanmıştır. Famsiklovir veya pensiklovir tedavisi sırasında veya sonrasında direnç gelişimi görülmemiştir.

Klinik etkinlik

Plasebo kontrollü ve aktif kontrollü çalışmalarda komplike olmayan herpes zosterli immün kompetan ve immün yetmezlikli hastalarda famsiklovirin lezyonların iyileşmesinde etkin olduğu görülmüştür. Aktif kontrollü bir çalışmada immünokompetan hastalarda famsiklovirin oftalmik zoster tedavisinde etkin olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

İmmünokompetan hastalarda genital herpesin ilk ataklarında famsiklovirin etkinliği üç aktif kontrollü çalışmada gösterilmiştir. İmmün kompetan hastalarda yürütülen iki plasebo kontrollü çalışmada ve HIV ile infekte hastalarda gerçekleştirilen bir aktif kontrollü çalışmada famsiklovirin rekürren genital herpes tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.

Rekürren genital herpesli immüno kompetan hastalarda yürütülen 12 aylık iki plasebo kontrollü çalışmada famsiklovir tedavisi gören hastalarda rekürrensini plasebo alan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha az olduğu görülmüştür. 16 haftaya kadar süren plasebo kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda famsiklovirin HIV ile infekte hastalarda genital herpes rekürrensini baskıladığı gösterilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmada famsiklovirin hem semptomatik hem de asemptomatik HSV atılımının olduğu gün oranını anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamanın ardından, famsiklovir hızla ve büyük ölçüde absorbe edilip hızla aktif pensiklovire dönüşür. Oral famsiklovir uygulamasının ardından pensiklovirin biyoyararlanımının %77 olduğu görülmüştür. Oral yoldan 125,250, 500 ve 750 mg famsiklovir uygulamasından 45 dakika (medyan) sonra ortalama maksimum plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,8 µg/mL, 1,6 µg/mL, 3,3 µg/mL, ve 5,1 µg/mL olarak bulunmuştur. Oral famsiklovir şeklinde alınana pensiklovirin sistemik yararlanımı (EAA) besinlerden etkilenmemektedir. Tek ve tekrarlanan (günde iki kere ve üç kere) doz uygulamasından sonra pensiklovirin plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri benzerdir.

Dağılım:

Tekrarlanan dozlama sonrasında pensiklovir birikimi olmaz. Pensiklovir ve pensiklovirin 6-deoksi perkürsörleri plazma proteinlerine zayıf ölçüde (< %20) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Oral yoldan verilmesinin ardından, famsiklovir deaillenip oksitlenerek pensiklovir oluşturur. İnaktif metabolitler arasında 6-deoksi pensiklovir, monoaçil pensiklovir ve 6-deoksi monoaçil pensiklovir (idrarda uygulanan dozun sırasıyla %5, < %0,5, < %0,5).

İnsan karaciğer mikrozomları kullanılarak yapılan bir in vitro çalışmada sitokrom P450'nin famsiklovir metabolizmasında önemli rol oynamadığını göstermiştir. 6-deoksi pensiklovirin pensikloviire dönüşümü aldehit oksidaz enzimi ile gerçekleştirilir.

Eliminasyon:

Tek ve tekrarlanan (günde iki kere ve üç kere) doz uygulamasından sonra pensiklovirin terminal plazma yarı ömrü yaklaşık 2,0 saattir. Famsiklovir başlıca, pensiklovir ve pensiklovir 6-deoksi prekürsörü şeklinde idrardan elimine edilir. İdrarda famsiklovir saptanmamıştır. Bileşiğın böbrekler yoluyla eliminasyonunda tübüler sekresyon rol oynar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Famsiklovir 125 mg-1000 mg arasında tek doz olarak uygulandığında pensiklovir konsantrasyonları doz ile orantılı olarak artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Herpes zoster enfeksiyonu olan hastalar

Komplikasyonsuz herpes zoster enfeksiyonunda, oral yoldan famsiklovir uygulaması sonrasında ölçüldüğünde pensiklovirin farmakokinetiği anlamlı ölçüde değışmemiştir. Herpes zoster enfeksiyonu olanlarda tek ve tekrarlanan famsiklovir dozlaması sonrasında pensiklovirin terminal plazma yarı ömrü sırasıyla 2,8 ve 2,7 saat olarak bulunmuştur.

Geriyatrik popülasyon:

Çaprazlama çalışmalarında yapılan karşılaştırmalara dayanarak genç gönüllülere kıyasla yaşlı gönüllülerde (65-79 yaş) oral yoldan famsiklovir uygulandığında pensiklovirin ortalama EAA değerinin yaklaşık %40 oranında daha yüksek ve renal klerensinin yaklaşık %20 oranında daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu farklılıkların bir kısmı iki yaş grubu arasında böbrek fonksiyonlarındaki farklılıktan ötürü olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece bu yaş grubunda doz ayarlaması gerekmez.

Böbrek yetmezliği:

Tek ve tekrarlı dozlama sonrasında pensiklovirin plazma klerensi, renal klerensi ve plazma eliminasyon hız sabiti böbrek fonksiyonlarındaki azalmayla doğru orantılı olarak azalır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Oral yoldan famsiklovir verildiğinde iyi bir şekilde kompanse edilen kronik karaciğer hastalığı pensiklovirin sistemik yararlanımını etkilememiştir. Bununla birlikte, sağlıklı gönüllülere kıyasla karaciğer yetmezliği olan hastalarda pensiklovirin ortalama maksimum plazma konsantrasyonunda %43'lük bir azalma meydana gelmiş ve maksimum plazma konsantrasyonuna erişme zamanı 0,75 saat uzamıştır.

Karaciğer yetmezliği iyi bir şekilde kompanse edilen hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Kompanse edilmemiş ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda pensiklovirin farmakokinetik özellikleri incelenmemiştir.

Cinsiyet:

Pensiklovirin renal klerensinde kadın ve erkekler arasında ufak farklılıklar görülmüş ve bu farklılıkların böbrek fonksiyonlarında cinsiyetler arasında görülen farklılıklara dayandırılmıştır. Cinsiyete göre doz ayarlaması yapılması önerilmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite

Tolere edilebilen en yüksek dozun (600 mg/kg/gün) verildiği dişi sıçanlarda yürütülen iki yıllık bir çalışmada sıçanlarda meme dokusunda adenokarsinom (bu sıçanlarda sık görülen bir tümör) insidansında artış gözlenmiştir.

İnsanlarda kullanılan terapötik dozun (günde iki kere 250 mg) üç misline denk gelen 200 mg/kg/gün'lük doz ile tümör insidansında artış gözlenmemiştir. Erkek sıçanlarda ve her iki cinsiyetten farelerde neoplazi insidansı üzerine etki görülmemiştir.

Her ne kadar bu bulguların insanlardaki önemi tam olarak bilinmese de uzun süreli famsiklovir kullanımı önerilmemektedir.

Genotoksisite

Gen mutasyonu, kromozom hasarı ve tamir edilebilen DNA hasarını saptamak üzere tasarlanmış geniş kapsamlı bir takım in vivo ve in vitro deneyde famsiklovirin genotoksik

olmadığı bulunmuştur. Aynı sınıftan diğer ilaçlarda olduğu gibi pensiklovirin kromozom hasarına neden olduğu fakat bakteriyel veya memeli hücre sistemlerinde gen mutasyonunu indüklemediği gösterilmiştir

Üreme toksisitesi

Famsiklovir laboratuvar hayvanlarında iyi tolere edildiği belirlenmiştir. Bu sınıftan diğer ilaçlarda olduğu gibi testiküler epitelde dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, 500 mg/kg/gün famsiklovir verilen erkek sıçanlarda doğurganlıkta azalma görülmüştür. Famsiklovir verilen dişi sıçanların doğurganlığında azalma görülmemiştir. Famsiklovirin erkek sıçanlarda spermatogenez veya sperm morfolojisi ve hareketliliği üzerine önemli etkileri olmadığı saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Kroskarmelloz sodyum

Krospovidon

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 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 materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”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)

231/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ