

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAMVIR® 250 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Famsiklovir 250 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidroz 53.69 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tabletler.

Beyaz, yuvarlak, film kaplı ve kenarları eğimli bikonveks tabletler, bir yüzünde oyularak "FV" ve diğer yüzünde "250" basılıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

FAMVIR, genital herpes infeksiyonlarının akut tedavisinde endikedir.

FAMVIR, genital herpes nükslerinin baskı altına alınmasında endikedir.

FAMVIR ayrıca, bağışıklık sorunları olan herpes zoster veya herpes simplex infeksiyonu 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:

##### **Bağışıklık sorunları olmayan erişkinlerdeki herpes zoster enfeksiyonları**

Oftalmik zoster dahil herpes zosterin tedavisinde 7 gün süreyle günde 3 defa 500 mg.

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

##### **Bağışıklık 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**

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.

## **Bağıışıklık 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 [FAMVİRin aktif metabolitinin] sistemik yararlanımı [EAA (Eğri altı alan)] değişmediği için FAMVİR 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 FAMVİR kullanılmalıdır. Hemodiyaliz için tavsiye edilen doz rejimleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1 Böbrek fonksiyon bozukluğu olan yetişkin hastalarda doz tavsiyeleri**

<b>Endikasyon ve nominal doz rejimi</b>	<b>Kreatinin klirensi [mL/dk]</b>	<b>Ayarlanmış dozaj rejimi</b>
<b>İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde herpes zoster</b>		
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>İmmün sistemi zayıflamış yetişkinlerde herpes zoster</b>		
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
<b>İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde genital herpes – genital herpesin ilk epizodu</b>		
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

Endikasyon ve nominal doz rejimi	Kreatinin klirensi [mL/dk]	Ayarlanmış dozaj rejimi
<b>İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde genital herpes – nükseden genital herpesin epizodik tedavisi</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
<b>İmmün sistemi yeterli yetişkinlerde genital herpes</b>		
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
<b>İmmün sistemi zayıflamış olan yetişkinlerde genital herpes – nükseden genital herpesin epizodik tedavisi</b>		
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
<b>İmmün sistemi zayıflamış yetişkinlerde genital herpes – nükseden genital herpesin baskılanması</b>		
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 Farmakinetik özellikler).

**Pediyatrik popülasyon:** FAMVIR'in 18 yaşın altındaki çocuklarda 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

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

#### 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 çıkabilir (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, FAMVIR ile tedavinin yanı sıra, hastaların “daha güvenli cinsel ilişki” uygulamaları yapmaları tavsiye edilir.

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

#### 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 FAMVIR ile birlikte ardışık günlerde probenesid uygulanan hastalar toksisite takibine alınmalıdır. Hastaların şiddetli sersemlik hali, uyku hali, konfüzyon ya da diğer santral sinir sistemi bozuklukları yaşamaları durumunda, famsiklovir dozunun günde üç kere 250 mg'a düşürülmesi göz önünde bulundurulabilir.

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 simetidın 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.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütölmemiştir.

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

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda özel önerileri destekleyen veriler bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, etkin bir kontraseptif kullanımı gerekli değildir ve kontraseptifler ile etkileşimi bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

FAMVIR 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.

##### **Laktasyon dönemi**

Famsiklovirin insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar pensiklovirin, oral FAMVIR (famsiklovir) verilen dişi hayvanların sütüne geçtiğini göstermiştir. İlacın kullanımı esnasında emzirmenin kesilmesi önerilmektedir.

FAMVIR, 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, FAMVIR 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 (FAMVIR 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  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Trombositopeni.

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Konfüzyon hali (öncelikle yaşlı hastalarda).

Seyrek: Halüsinasyonlar.

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Uyku hali (öncelikle yaşlı hastalarda).

#### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Çarpıntılar

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Kusma, bulantı, abdominal ağrı, diyare.

#### **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.), lökositoklastik vaskülit.

\*Spontan vaka bildirimleri ve klinik çalışmalarda bildirilmemiş literatür vakaları yoluyla FAMVIR 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.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **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: Direk Etkili Antiviraller - Nükleozidler ve Nükleotidler (Ters transkriptaz inhibitörleri hariç)

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 (VZV)*, 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, viral DNA replikasyonunu inhibe eder. Pensiklovir trifosfatın hücre içinde yarılanma ömrü, kültür içinde büyütülen HSV-1 ile enfekte hücrelerde 10 saat, HSV-2 ile enfekte hücrelerde 20 saat ve VZV ile enfekte hücrelerde 7 saattir. 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, pensiklovir direnci de temelde TK geninde olan, bu enzimde yetmezlik ya da değişmiş substrat spesifliği ile sonuçlanan mutasyonlarla ve çok daha düşük oranda DNA polimeraz genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Asiklovire dirençli HSV ve VZV



klirik izolatların çoğu aynı zamanda pensiklovire de dirençlidir ve çapraz direnç evrensel değildir.

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 gözleendiğini 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:**

İmmünokompetan ve immün yetmezliği olan ve komplike olmayan herpes zosteri bulunan hastalar üzerinde yapılan plasebo kontrollü ve aktif kontrollü çalışmalarda, famsiklovir lezyonların ortadan kaldırılmasında etkili olmuştur. Aktif kontrollü bir klinik çalışmada famsiklovirin, immünokompetan hastalarda oftalmik zosterin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Üç aktif kontrollü çalışmada, ilk genital herpes epizotunu yaşıyan immünokompetan hastalarda famsiklovirin etkililiği gösterilmiştir. İmmünokompetan hastalar üzerinde gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmada ve HIV ile enfekte ve rekürren genital herpesi olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir aktif kontrollü çalışmada famsiklovirin etkili olduğu gösterilmiştir. Rekürren genital herpesi olan immünokompetan hastalar üzerinde gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü 12 aylık çalışmada, plasebo ile tedavi edilmiş hastalarla karşılaştırıldığında famsiklovir ile tedavi edilmiş hastaların nüks sayısında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. En fazla 16 hafta süreli plasebo kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda, famsiklovirin, HIV ile enfekte hastalarda rekürren genital herpesin süpresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir; plasebo kontrollü çalışmada, famsiklovirin, semptomatik ve asemptomatik HSV dökülmesinin olduğu günlerin oranını anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir.

#### **Pediyatrik hastalar**

18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda FAMVIRin etkililiği belirlenmemiştir. 1 ila ≤12 yaşındaki 169 pediyatrik hastada famsiklovir deneysel oral granüllerin güvenilirliği 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 güvenilirlik 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). Pediyatrik 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, 250, 500 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. 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 itraht edilir. İdrarda, değişikliğe uğramamış FAMVIR 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:

Hepatit B ile enfekte pediyatrik hastalara (6-11 yaş) tekrarlı oral famsiklovir doz uygulaması (250 ya da 500 mg günde üç kere), tekli doz verileri ile karşılaştırıldığında pensiklovir farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etki yapmamıştır. Pensiklovir birikimi olmamıştır. Tekli oral famsiklovir dozları verilmiş, herpes simplex virüs enfeksiyonu ya da suçiçeği olan çocuklarda (1-12 yaş) görünür pensiklovir klirensi, doğrusal olmayan bir şekilde vücut ağırlığı ile birlikte artış göstermiştir. Pensiklovirin plazma eliminasyon yarı ömrü azalan yaşla birlikte düşme eğilimindedir: 6-12 yaşları arasındaki hastalarda ortalama 1.6 saatten 1-2 yaşlarındaki hastalarda 1.2 saate.

#### Geriatrik 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 %30 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.

### **5.3 Klinik-öncesi güvenlilik verileri**

#### Genel toksisite

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlı doz toksisitesi ile ilgili çalışmalarda insanlar açısından özel bir tehlike belirlenmemiştir.

#### Genotoksisite

Gen mutasyonu, kromozomal hasar ve DNA'da tamir edilebilir hasarı tespit etmek için tasarlanmış kapsamlı bir in vivo ve in vitro test bataryasında famsiklovirin genotoksik olmadığı bulunmuştur. Pensiklovirin, bu sınıftan diğer maddelerle benzer şekilde kromozomal hasara yol açtığı gösterilmiştir; fakat bakteriyel veya memeli hücre sistemlerinde gen mutasyonunu indüklememiştir ve in vitroda artmış DNA tamirine yönelik kanıt yoktur.

#### Karsinogenisite

Dişi sıçanlarda yüksek dozlarda, karsinogenisite çalışmalarında yaygın olarak kullanılan bir sıçan ırkında yaygın olarak gözlenen bir tümör olan meme adenokarsinomu insidansında bir artış meydana gelmiştir. Erkek sıçanlarda ya da erkek veya dişi farelerde neoplazi insidansı üzerinde bir etki yoktur.

#### Üreme toksisitesi

500 mg/kg/gün verilmiş olan erkek sıçanlarda fertilitede bozulma (testiste histopatolojik değişiklikler, sperm morfolojisinde değişim, sperm konsantrasyonu ve motilitesinde azalma

ve fertilitede azalma dahil) gözlenmiştir. Ayrıca, genel toksisite çalışmalarında testiküler epitelde dejeneratif değişiklikler bildirilmiştir. Bu bulgular geri dönüşümlüdür ve bu sınıfa ait diğer maddelerde de gözlenmiştir. Hayvan çalışmaları dışı fertilitesinde herhangi bir olumsuz etkiye işaret etmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroksipropil selüloz  
Laktoz anhidröz  
Sodyum nişasta glikolat  
Magnezyum stearat  
Hidroksipropilmetil selüloz  
Titanyum dioksit (E171)  
Polietilen glikol 4000  
Polietilen glikol 6000

### **6.2. Geçimsizlikler**

Spesifik bir geçimsizlik söz konusu değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PVDC blister  
21 tablet içeren blister ambalaj

### **6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Novartis Ürünleri  
34912 Kurtköy-İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

109/77

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 13.07.2007

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**