

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Famcilet

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 125mg ή 250 mg ή 500 mg famciclovir.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

#### Δισκία των 125 mg:

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

#### Δισκία των 250 mg:

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγή στη μια πλευρά.

#### Δισκία των 500 mg:

Λευκά, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγή και στις δύο πλευρές.

Famcilet 250 mg και 500 mg δισκία:

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δυο ίσα μέρη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

- Το Famcilet ενδείκνυται για τη θεραπεία των οξείων λοιμώξεων έρπητα ζωστήρα. Επίσης για τις οξείες λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς με ιατρογενή ανοσοκαταστολή (π.χ. μεταμοσχευμένοι ή ογκολογικοί ασθενείς).
- Το Famcilet ενδείκνυται για τη θεραπεία των οξέων επεισοδίων του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων.
- Το Famcilet ενδείκνυται για τη καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Οξείες λοιμώξεις από ιό έρπητα ζωστήρα

Ενήλικες: Ένα δισκίο των 250 mg τρεις φορές την ημέρα, επί 7 ημέρες. Για τους ασθενείς με ιατρογενή ανοσοκαταστολή ένα δισκίο των 500 mg τρεις φορές την ημέρα επί 10 ημέρες.

Η θεραπεία αποδίδει καλύτερα αποτελέσματα εάν αρχίσει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την έναρξη του εξανθήματος.

Παιδιά: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιά. Συνεπώς, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι: Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας εκτός εάν έχει μειωθεί η νεφρική λειτουργία.

Μέγιστη ανεκτή ημερήσια δόση και διάρκεια:

Διαπιστώθηκε καλή ανοχή σε ασθενείς με έρπητα ζωστήρα, οι οποίοι ελάμβαναν 500 mg τρεις φορές την ημέρα επί επτά ημέρες.

**Οξύ επεισόδιο υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων**

Ένα δισκίο των 125 mg δύο φορές την ημέρα επί πέντε ημέρες. Η έναρξη της θεραπείας συνιστάται κατά τη διάρκεια της προδρόμου περιόδου ή όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την εμφάνιση των εξανθημάτων. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του Famcilet εάν η θεραπεία αρχίσει μετά την παρέλευση 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Παιδιά: Δεν υπάρχουν μελέτες για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε παιδιά και επομένως η χρήση του δε συνιστάται.

**Καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων**

Ενήλικες:

Ένα δισκίο των 250 mg δύο φορές ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου. Η θεραπεία πρέπει να επανεκτιμάται μετά από 6-12 μήνες για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση του ασθενούς. Δόση 500 mg δύο φορές ημερησίως αποδείχθηκε αποτελεσματική σε ασθενείς με συνοδό HIV λοίμωξη (βλ.παρ.5.1).

Ηλικιωμένοι:

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας, εκτός εάν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Παιδιά:

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιά και επομένως η χρήση του δεν συνιστάται.

Μέγιστη ανεκτή ημερήσια δοσολογία και διάρκεια:

Καλή ανοχή παρατηρήθηκε σε δύο 12μηνες μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν σε ασθενείς με έρπητα των γεννητικών οργάνων δόσεις 250 mg τρεις φορές ημερησίως.

**Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια**

Επειδή η μειωμένη νεφρική λειτουργία, όπως έχει μετρηθεί με κάθαρση κρεατινίνης, σχετίζεται με τη μειωμένη κάθαρση της πενσικλοβίρης, θα πρέπει να δίνεται ειδική προσοχή στη δοσολογία επί ασθενών με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλέπε και παράγραφο 4.9), διότι μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας.

Συνιστώνται οι παρακάτω τροποποιήσεις στη δοσολογία:

**Οξείες λοιμώξεις του έρπητος ζωστήρος**

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Δοσολογία
30-59	250 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ή για 10 ημέρες*
10-29	250 mg μία φορά την ημέρα για 7 ή για 10 ημέρες*

\* 7 ημέρες για ανοσοεπαρκείς ασθενείς, 10 ημέρες για ανοσοκατεσταλμένους

### **Οξύ επεισόδιο υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων**

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Δοσολογία
30-59	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
10-29	125 mg μία φορά την ημέρα

### **Καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων**

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Δοσολογία
≥30	250 mg δύο φορές την ημέρα
10-29	125 mg δύο φορές την ημέρα

### **Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση**

Επειδή η 4ωρη αιμοκάθαρση έχει ως αποτέλεσμα την μείωση κατά περίπου 75% της συγκέντρωσης της πενσικλοβίρης στο πλάσμα, μία δόση φαμσικλοβίρης πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μετά τη αιμοκάθαρση. Η συνιστώμενη δόση είναι 250 mg (στον έρπητα ζωστήρα) ή 125 mg (στον έρπητα των γεννητικών οργάνων).

**Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια** Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε αντιροπούμενη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή μη αντιροπούμενη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες)

### **4.3 Αντενδείξεις**

Γνωστή υπερευαισθησία στη φαμσικλοβίρη. Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς που παρουσίασαν υπερευαισθησία στη πενσικλοβίρη.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία των νεφρών όπου μπορεί να είναι αναγκαία μία ρύθμιση της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.9).

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις για ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ασθενείς με αντιροπούμενη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η φαμσικλοβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή μη αντιροπούμενη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες)

Ο έρπη των γεννητικών οργάνων είναι μία νόσος που μεταδίδεται με σεξουαλική επαφή. Ο κίνδυνος

μετάδοσης αυξάνεται κατά τα οξέα επεισόδια. Στους ασθενείς πρέπει να παρέχεται η συμβουλή να αποφεύγουν την συνουσία όταν εμφανίζουν συμπτώματα ακόμη και εάν έχουν αρχίσει τη θεραπεία με ένα αντι-ικό φάρμακο.

Κατά την κατασταλτική θεραπεία με αντι-ικά φάρμακα, η συχνότητα διασποράς του ιού ελαττώνεται σημαντικά. Ωστόσο, ο κίνδυνος της μετάδοσης είναι ακόμη θεωρητικά πιθανός. Οι ασθενείς πρέπει επομένως να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα για προστασία κατά τη συνουσία.

#### **4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### **Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φασικλοβίρη**

Η προβενεσίδη και άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία του νεφρού, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα της πενσικλοβίρης στο πλάσμα (δραστικός μεταβολίτης της φασικλοβίρης βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της πενσικλοβίρης χορηγώντας εφ'άπαξ δόση 500mg φασικλοβίρης μετά από θεραπεία που προηγήθηκε με πολλαπλές δόσεις αλλοπουρινόλης, σιμετιδίνης, θεοφυλλίνης, ζιδοβουδίνης ή προμεθαζίνης ή όταν δόθηκε αμέσως μετά ένα αντιόξινο (υδροξείδιο του μαγνησίου, υδροξείδιο του αργίλου) ή σε ταυτόχρονη χορήγηση με εμπρισιταβίνη. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της πενσικλοβίρης χορηγώντας πολλαπλές δόσεις (τρεις φορές ημερησίως) φασικλοβίρης 500mg με πολλαπλές δόσεις διγοξίνης.

Η μετατροπή του μη δραστικού μεταβολίτη 6-δεοξυ πενσικλοβίρη (σχηματιζόμενος από αποκετυλίωση της φασικλοβίρης) σε πενσικλοβίρη καταλύεται από αλδεϋδική οξειδάση. Πιθανά μπορεί να συμβούν αλληλεπιδράσεις από άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο και/ή το αναχαιτίζουν.

Κλινικές μελέτες για την αλληλεπίδραση της φασικλοβίρης με τη σιμετιδίνη και την προμεθαζίνη, in vitro αναστολείς της αλδεϋδικής οξειδάσης, δεν έδειξαν σχετικές επιδράσεις στο σχηματισμό της πενσικλοβίρης. Παρόλαυτά η ραλοξιφένη, ο πιο ισχυρός γνωστός αναστολέας αλδεϋδικής οξειδάσης in vitro μπορεί να επηρεάσει το σχηματισμό πενσικλοβίρης.

##### **Επίδραση της πενσικλοβίρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν μεταβάλλεται από τη ταυτόχρονη χορήγηση εφ'άπαξ ή πολλαπλών δόσεων φασικλοβίρης (500mg). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική της ζιδοβουδίνης. Ο μεταβολίτης της γλυκουρονίδιο της ζιδοβουδίνης ή η εμπρισιταδίνη ανιχνεύτηκαν μετά από εφ'άπαξ δόση 500mg φασικλοβίρης όταν αυτή συγχωρηγήθηκε με ζιδοβουδίνη ή εμπρισιταδίνη.

Παρόλο που η φασικλοβίρη είναι μόνο ένας ασθενής αναστολέας της αλδεϋδικής οξειδάσης in vitro μπορεί πιθανόν να συμβούν επιδράσεις με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω της αλδεϋδικής οξειδάσης.

Στοιχεία από προκλινικές μελέτες δεν έδειξαν πιθανότητα επαγωγής του κυτοχρώματος του ενζύμου P 450 και αναστολής του CYP3A4.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

Αν και μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει οποιαδήποτε εμβρυοτοξικά ή τερατογόνα αποτελέσματα με τη φασικλοβίρη ή με τη πενσικλοβίρη, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της φασικλοβίρη στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη. Η φασικλοβίρη συνεπώς, δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη θεωρούνται ότι υπερβαίνουν τους

πιθανούς κινδύνους οι οποίοι συνοδεύουν τη θεραπεία.

## **Γαλουχία**

Μελέτες σε αρουραίους δείχνουν ότι η πενσικλοβίρη απεκκρίνεται με το γάλα, σε θήλα που λαμβάνουν φαμισκλοβίρη από το στόμα. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για απέκκριση στο γάλα του ανθρώπου.

Η φαμισκλοβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις θηλάζουσες μητέρες εκτός εάν τα πιθανά οφέλη θεωρούνται ότι υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους οι οποίοι συνοδεύουν τη θεραπεία.

### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.**

Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η φαμισκλοβίρη θα επηρεάσει την ικανότητα των ασθενών για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Όμως, ασθενείς οι οποίοι αισθάνονται ζάλη, υπνηλία, σύγχυση ή άλλες διαταραχές, από το κεντρικό νευρικό σύστημα, κατά τη λήψη της φαμισκλοβίρη, πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

## **Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Η φαμισκλοβίρη ήταν καλά ανεκτή σε μελέτες στον άνθρωπο. Κεφαλαλγία και ναυτία αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες. Ήταν γενικά ελαφρές έως μέτριες και παρατηρήθηκαν σε παρόμοια συχνότητα στους ασθενείς που τους χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο.

Ο ακόλουθος πίνακας προσδιορίζει την συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τις βιβλιογραφικές και αυθόρμητες αναφορές για τη φαμισκλοβίρη μετά την κυκλοφορία της στην αγορά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 1) είναι ταξινομημένες ανά συχνότητα χρησιμοποιώντας τον παρακάτω κανόνα:

Πολύ συχνά ( $\geq 1/10$ )

Συχνά ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Όχι συχνά ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

Σπάνιες ( $\geq 10.000$ ,  $< 1/1000$ ),

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων περιπτώσεων.

## **Πίνακας 1**

<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ σπάνιες	Θρομβοκυτοπενία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Σπάνια	Σύγχυση (κυρίως στους ηλικιωμένους)
Πολύ σπάνια	Ψευδαισθήσεις
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Σπάνιες	Κεφαλαλγία, Ζάλη, υπνηλία (κυρίως στους ηλικιωμένους)
Πολύ σπάνιες	
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>	
Σπάνιες	Ναυτία
Πολύ σπάνιες	Έμετος
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Πολύ σπάνιες	Χολοστατικός ίκτερος, παθολογικές ηπατικές διαδικασίες
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ σπάνιες	Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Steven-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)

#### 4.8 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας. Σε μια τέτοια περίπτωση, θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

Σπανίως έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική νόσο, όπου η δοσολογία της φαισικλοβίρης δεν προσαρμόστηκε κατάλληλα σε σχέση με το βαθμό της νεφρικής λειτουργίας.

Η φαισικλοβίρη απομακρύνεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα του αίματος μειώνονται κατά 75% περίπου μετά από 4ωρη αιμοκάθαρση.

## 5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Από του στόματος αντιϊικοί παράγοντες.

Κωδικός ATC: J05A B09

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η φαμισκλοβίρη είναι η από του στόματος μορφή της πενσικλοβίρης. Η φαμισκλοβίρη μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε πενσικλοβίρη, η οποία αποδεδειγμένα εμφανίζει *in vitro* δραστηριότητα έναντι των ιών του απλού έρπητα (HSV τύπου 1 και 2), του ιού της ανεμοβλογιάς – ζωστήρος, του ιού του Epstein-Barr και του κυτταρομεγαλοϊού. Το αντιϊκό αποτέλεσμα της από του στόματος χορηγούμενου φαμισκλοβίρη, έχει αποδειχθεί σε διάφορα πειραματόζωα: το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στην *in vivo* μετατροπή προς πενσικλοβίρη. Η πενσικλοβίρη στοχεύει στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιό, όπου ταχέως και αποτελεσματικά μετατρέπεται σε τριφωσφορική πενσικλοβίρη (αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο κινάση της θυμιδίνης). Αυτή η τριφωσφορική μορφή, διατηρείται στα προσβεβλημένα κύτταρα σε περίσσεια, επί 12ωρο και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του DNA του ιού. Σε μη προσβεβλημένα κύτταρα τα οποία βρίσκονται υπό την επίδραση της πενσικλοβίρης, είναι μόλις ανιχνεύσιμες οι συγκεντρώσεις τριφωσφορικής πενσικλοβίρης. Κατά συνέπεια, είναι απίθανο τα μη προσβεβλημένα κύτταρα να επηρεασθούν από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις της πενσικλοβίρης.

Η συχνότερη μορφή αντίστασης που απαντάται στα στελέχη του HSV (Herpes Simplex Virus) έναντι του ασικλοβίρης, είναι μία ανεπάρκεια στην παραγωγή του ενζύμου θυμιδίνη κινάση (TK).

Τέτοια στελέχη, ανεπαρκή σε TK, θα μπορούσε να αναμένεται ότι θα εμφάνιζαν διασταυρούμενη αντίσταση και στη πενσικλοβίρη και στην ασικλοβίρη. Όμως, η πενσικλοβίρη έχει αποδειχθεί ότι είναι δραστικό έναντι ενός πρόσφατα απομονωθέντος στελέχους ιού του απλού έρπητα, το οποίο είναι ανθεκτικό στην ασικλοβίρη και το οποίο διαθέτει μία διαφορετική DNA-πολυμεράση.

Σε μία μελέτη καταστολής του υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων στην οποία ανοσοεπαρκείς ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη φαμισκλοβίρη για 4 μήνες, δεν υπήρξε ένδειξη αντοχής στη φαμισκλοβίρη όταν αναλύθηκαν κλινικά στελέχη από 71 ασθενείς.

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια οφειλόμενη στον HIV έδειξε ότι η φαμισκλοβίρη σε δόση 500mg δύο φορές ημερησίως ελάττωσε σημαντικά την αναλογία των ημερών της συμπτωματικής και της ασυμπτωματικής διασποράς του HSV.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

### Γενικά Χαρακτηριστικά:

Η φαμισκλοβίρη είναι ένα από του στόματος προφάρμακο του αντιϊκού δραστικού συστατικού πενσικλοβίρη. Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η φαμισκλοβίρη απορροφάται ταχέως και αποτελεσματικά και μετατρέπεται σε πενσικλοβίρη. Η βιοδιαθεσιμότητα της πενσικλοβίρης μετά από χορήγηση φαμισκλοβίρης από το στόμα είναι 77%. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της πενσικλοβίρης στο πλάσμα, μετά από μία δόση φαμισκλοβίρης 125 mg, 250mg και 500 mg από το στόμα ήταν 0,8 µg/ml, 1.6 µg/ml και 3.3 µg/ml αντίστοιχα και εμφανίσθηκε σε μέσο χρόνο 45 λεπτά μετά τη λήψη. Οι καμπύλες συγκέντρωσης της πενσικλοβίρης στο πλάσμα ανά μονάδα χρόνου, είναι παρόμοιες για την εφάπαξ και για την επαναλαμβανόμενη δόση (τρεις φορές και δυο φορές την ημέρα). Ο τελικός χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα της πενσικλοβίρης, μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη λήψη φαμισκλοβίρης, είναι περίπου 2 ώρες. Δεν υπάρχει συσσώρευση της πενσικλοβίρης μετά από επαναλαμβανόμενη λήψη φαμισκλοβίρης. Η πενσικλοβίρη και η πρόδρομη 6-δεοξυ μορφή της, δεσμεύονται σε μικρό ποσοστό (<20%) από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η φαμισκλοβίρη αποβάλλεται κυρίως με τη μορφή πενσικλοβίρης και της πρόδρομης μορφής 6-δεοξυ, οι οποίες αποβάλλονται στα ούρα.

Στα ούρα δεν έχει ανιχνευθεί αμετάβλητη φαμισκλοβίρη. Η σωληναριακή απέκκριση συμβάλλει στην αποβολή του προϊόντος από τους νεφρούς.

Χαρακτηριστικά σε ειδικούς πληθυσμούς:

### **Ασθενείς με λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα**

Η άνευ επιπλοκών λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, δεν μεταβάλλει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της πενσικλοβίρης, όπως αυτή μετράται μετά τη χορήγηση της φαμισκλοβίρης από το στόμα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του πλάσματος της πενσικλοβίρης σε ασθενείς με έρπητα ζωστήρα ήταν 2,8 & 2,7 ώρες αντίστοιχα μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις φαμισκλοβίρης

### **Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια**

Η φαινομενική κάθαρση του πλάσματος, η νεφρική κάθαρση και η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης από το πλάσμα της πενσικλοβίρης μειώνεται γραμμικά με την μείωση της νεφρικής λειτουργίας, μετά από εφάπαξ και από επαναλαμβανόμενες δόσεις. Προσαρμογές της δόσης είναι απαραίτητες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης)

### **Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια**

Η καλά αποκατεστημένη χρόνια ηπατική νόσος δεν έχει επίδραση στην έκταση της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας της πενσικλοβίρης μετά από του στόματος χορήγηση φαμισκλοβίρης. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με καλά αποκατεστημένη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 4.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις). Η φαρμακοκινητική της πενσικλοβίρης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή μη αντιροπούμενη ηπατική δυσλειτουργία.

### **Ηλικιωμένοι ασθενείς**

Με βάση τις συγκρίσεις διασταυρούμενων μελετών, η μέση AUC πενσικλοβίρης ήταν περίπου 40% υψηλότερη και η νεφρική κάθαρση της πενσικλοβίρης περίπου 20% χαμηλότερη μετά από του στόματος χορήγηση φαμισκλοβίρης σε ηλικιωμένους εθελοντές (65-79 ετών) σε σύγκριση με νεότερους εθελοντές. Μερικές από αυτές τις διαφορές μπορεί να οφείλονται σε διαφορές της νεφρικής λειτουργίας μεταξύ των δυο ηλικιακών ομάδων. Δεν απαιτούνται προσαρμογές στη δόση λόγω της ηλικίας εκτός εάν συνυπάρχει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης)

### **Φύλο**

Μεταξύ γυναικών και ανδρών έχουν αναφερθεί μικρές διαφορές στη νεφρική κάθαρση που αποδόθηκαν στη διαφορετική νεφρική λειτουργία λόγω φύλου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης λόγω φύλου.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### **Γενική Τοξικολογία**

Η φαμισκλοβίρη εμφανίζει καλή ανοχή στα πειραματόζωα. Παρατηρήθηκαν εκφυλιστικές αλλοιώσεις του επιθηλίου των όρχεων, γεγονός το οποίο αποτελεί συνήθες εύρημα για φάρμακα αυτής της κατηγορίας.



### Καρκινογένεση

Σε μελέτες 2 ετών, δεν παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις με δόσεις 200mg/kg/ημερησίως. Με τη χορήγηση της μέγιστα ανεκτής δόσης των 600 mg/kg/ημερησίως, υπήρξε αυξημένη συχνότητα αδενοκαρκινωμάτων του μαστού σε θήλειες αρουραίους, ένας συνήθης όγκος σε αυτό το είδος των αρουραίων που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες. Δεν υπήρξε καμία επίδραση στην εμφάνιση νεοπλασιών σε άρρενες αρουραίους ή ποντικούς και των δύο φύλων.

### Γονιδιοτοξικότητα

Η φαρμικλοβίρη βρέθηκε ότι δεν είναι γονιδιοτοξικό μετά από μία πλήρη σειρά δοκιμασιών in vivo και in vitro οι οποίες είχαν σχεδιασθεί για να εντοπίζουν τις μεταλλάξεις των γονιδίων, τη βλάβη των χρωματοσωμάτων και τη βλάβη στο DNA η οποία να μπορεί να επιδιορθωθεί. Η πενσικλοβίρη, όπως συμβαίνει και με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, απεδείχθη ότι προκαλεί βλάβη στα χρωματοσώματα, δεν προκάλεσε όμως μεταλλάξεις γονιδίων σε συστήματα κυττάρων βακτηριδίων ή θηλαστικών, ούτε υπήρξε ένδειξη για αυξημένη επιδιόρθωση του DNA in vitro.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Starch pregelatinised, Sodium Laurilsulfate, Cellulose Microcrystalline, Croscarmellose Sodium, Silicon dioxide colloidal Stearic acid.

Επικάλυψη: Opadry white OY-S-28924 αποτελούμενο από HPMC, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, polyethylene glycol 4000, polyethylene glycol 6000

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασία blister (από PVC/PE/PVDC/αλουμίνιο)

Μεγέθη συσκευασίας:

Famcilet 125 mg 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Famcilet 250 mg: 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Famcilet 500 mg: 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ALET PHARMACEUTICALS ABEE

Αϊδινίου 26

Χαϊδάρι

12461, Αθήνα

Τηλ: 210 5698610

E-mail: info@aletpharmaceuticals.gr

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Famcilet 125mg/Tab 55457/06-08-2010

Famcilet 250mg/Tab 55458/06-08-2010

Famcilet 500mg/Tab 55459/06-08-2010

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

6-8-2010

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

6-8-2010