

## GLAVNE INFORMACIJE O PROPISIVANJU LIJEKA Ove glavne informacije

ne uključuju sve informacije potrebne za sigurnu i učinkovitu upotrebu FAMVIR-a®. Pogledajte potpune informacije o propisivanju za FAMVIR.

FAMVIR (famciklovir) tablete, za oralnu uporabu.  
Početno odobrenje u SAD-u: 1994.

## INDIKACIJE I UPORABA

FAMVIR, prolijek penciklovira, je nukleozidni analog inhibitora DNA polimeraze indiciran za: Imunokompetentne odrasle

## pacijente (1.1) • Herpes labialis (herpes) • Liječenje

rekurentnih epizoda • Genitalni herpes • Liječenje rekurentnih epizoda • Supresivna terapija rekurentnih epizoda • Herpes zoster (herpes zoster)

## Odrasli pacijenti zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV-om) (1.2) • Liječenje

rekurentnih epizoda orolabijalnog ili genitalnog herpesa Ograničenje upotrebe Učinkovitost i sigurnost

FAMVIR-a nisu utvrđene za: • Pacijente mlađe od 18 godina • Imunokompromitirane pacijente, osim za liječenje rekurentnih epizoda orolabijalnog ili genitalnog herpesa u HIV-om zaraženih pacijenata • Afroameričke pacijente s rekurentnim genitalnim herpesom

## DOZIRANJE I PRIMJENA

Imunokompetentni odrasli pacijenti (2.1)	
Herpes labialis (hladne rane)	1500 mg kao pojedinačna doza
Genitalni herpes Liječenje rekurentnih epizoda Supresivna terapija Herpes zoster	1000 mg dva puta dnevno tijekom 1 dana 250 mg dva puta dnevno
(herpes zoster)	500 mg svakih 8 sati tijekom 7 dana
Odrasli pacijenti zaraženi HIV-om (2.2)	
Ponavljajuće epizode orolabijalnog ili genitalnog herpesa	500 mg dva puta dnevno tijekom 7 dana

## POTPUNE INFORMACIJE O PROPISIVANJU: SADRŽAJ\*

## 1 INDIKACIJE I UPORABA

- 1.1 Imunokompetentni odrasli pacijenti
- 1.2 Odrasli pacijenti zaraženi HIV-om

## 2 DOZIRANJE I PRIMJENA

- 2.1 Preporuka za doziranje kod imunokompetentnih odraslih pacijenata
- 2.2 Preporuka za doziranje kod odraslih pacijenata zaraženih HIV-om
- 2.3 Preporuka za doziranje u bolesnika s oštećenjem bubrega

## 3 OBLICI DOZIRANJA I JAČINE

## 4 KONTRAINDIKACIJE

## 5 UPOZORENJA I MJERE OPREZA

## 6 NUSPOJAVA

- 6.1 Iskustvo s kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata
- 6.2 Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

## 7 INTERAKCIJA S LIJEKOVIMA

- 7.1 Potencijal utjecaja FAMVIR-a na druge lijekove
- 7.2 Potencijal utjecaja drugih lijekova na penciklovir

## 8. UPOTREBA U SPECIFIČNIM POPULACIJAMA

- 8.1 Trudnoća
- 8.3 Dojilje
- 8.4 Pedijatrijska primjena
- 8.5 Gerijatrijska primjena

Bolesnici s oštećenjem bubrega: Prilagoditi dozu na temelju klirensa kreatinina. (2.3)

## OBLICI DOZIRANJA I JAČINE

Tablete: 125 mg, 250 mg, 500 mg (3)

## KONTRAINDIKACIJE

Poznata preosjetljivost na proizvod, njegove komponente ili Denavir® (penciklovir krema). (4)

## UPOZORENJA I MJERE OPREZA

Akutno zatajenje bubrega: Može se pojaviti kod pacijenata s osnovnom bubrežnom bolešću koji primaju veće doze FAMVIR-a od preporučenih za njihovu razinu bubrežne funkcije. Smanjite dozu kod pacijenata s oštećenjem bubrega. (2.3, 8.6)

NUSPOREDI: Najčešći neželjeni događaji prijavljeni u barem 1 indikaciji kod više od 10% odraslih pacijenata su glavobolja i mučnina. (6.1)

Za prijavu SUMNJI NA NUSPOJAVE obratite se tvrtki Novartis Pharmaceuticals Corporation na broj 1-888-669-6682 ili FDA na broj 1-800-FDA-1088 ili posjetite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA: Probenecid: Može povećati razinu penciklovira. Pratiti znakove toksičnosti penciklovira. (7.2)

UPORABA U SPECIFIČNIM POPULACIJAMA: Dojilje: FAMVIR se ne smije koristiti kod dojilja osim ako potencijalne koristi nadmašuju potencijalne rizike povezane s liječenjem. (8.3)

Pogledajte 17 za INFORMACIJE ZA SAVJETOVANJE PACIJENATA i označavanje pacijenata odobreno od strane FDA-e

Revidirano: 9/2016

- 8.6 Pacijenti s oštećenjem bubrega
- 8.7 Pacijenti s oštećenjem jetre
- 8.8 Afroameričkih i crnih pacijenata

## 10 PREDDOZIRANJE

## 11 OPIS

## 12 KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

- 12.1 Mehanizam djelovanja
- 12.3 Farmakokinetika
- 12.4 Mikrobiologija

## 13 NEKLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

- 13.1 Kancerogeneza, mutageneza, oštećenje plodnosti

## 14 KLINIČKIH STUDIJA

- 14.1 Herpes labialis (hladne rane)
- 14.2 Genitalni herpes
- 14.3 Recidivirajući orolabijalni ili genitalni herpes u HIV-om zaraženih pacijenata
- 14.4 Herpes zoster (herpes zoster)

## 16 NAČIN ISPORUKE/SKLADIŠTENJE I RUKOVANJE

## 17 INFORMACIJE O SAVJETOVANJU PACIJENTA

\* Odjeljci ili pododjeljci izostavljeni iz cjelovitih informacija o propisivanju nisu navedeni

## POTPUNE INFORMACIJE O PROPISIVANJU LIJEKA

### 1 INDIKACIJE I UPORABA

#### 1.1 Imunokompetentni odrasli pacijenti Herpes labialis

(herpes): FAMVIR je indiciran za liječenje rekurentnog herpes labialisa.

#### Genitalni herpes:

Ponavljajuće epizode: FAMVIR je indiciran za liječenje ponavljajućih epizoda genitalnog herpesa. Učinkovitost FAMVIR-a kada se započne više od 6 sati nakon pojave simptoma ili lezija nije utvrđena.

Supresivna terapija: FAMVIR je indiciran za kroničnu supresivnu terapiju rekurentnih epizoda genitalnog herpesa. Učinkovitost i sigurnost FAMVIR-a za supresiju rekurentnog genitalnog herpesa dulje od 1 godine nisu utvrđene.

Herpes zoster (šindre): FAMVIR je indiciran za liječenje herpes zoster. Učinkovitost FAMVIR-a kada se započne više od 72 sata nakon pojave osipa nije utvrđena.

#### 1.2 HIV-om zaraženi odrasli pacijenti

Recidivirajući orolabijalni ili genitalni herpes: FAMVIR je indiciran za liječenje rekurentnih epizoda orolabijalnog ili genitalnog herpesa u odraslih osoba zaraženih HIV-om. Učinkovitost FAMVIR-a kada se započne više od 48 sati nakon pojave simptoma ili lezija nije utvrđena.

### Ograničenje upotrebe

Učinkovitost i sigurnost FAMVIR-a nisu utvrđene za:

- Bolesnike mlađe od 18 godina

- Bolesnike s prvom epizodom genitalnog herpesa
- Bolesnike s oftalmološkim zosterom

Imunokompromitirane pacijente, osim za liječenje rekurentnog orolabijalnog ili genitalnog herpesa u HIV-om zaraženih osoba

pacijenti

- Afroamerički i crni pacijenti s rekurentnim genitalnim herpesom

### 2 DOZIRANJE I PRIMJENA

FAMVIR se može uzimati s hranom ili bez nje. 2.1

Preporuka za doziranje kod imunokompetentnih odraslih pacijenata

Herpes labialis (hladne rane): Preporučena doza FAMVIR-a za liječenje rekurentnog herpes labialisa je 1500 mg kao pojedinačna doza. Terapiju treba započeti pri prvom znaku ili simptomu herpes labialisa (npr. trnci, svrbež, peckanje, bol ili lezija).

#### Genitalni herpes:

Ponavljajuće epizode: Preporučena doza FAMVIR-a za liječenje ponavljajućih epizoda genitalnog herpesa je 1000 mg dva puta dnevno tijekom 1 dana. Terapiju treba započeti pri prvom znaku ili simptomu ponavljajuće epizode (npr. trnci, svrbež, peckanje, bol ili lezija).

Supresivna terapija: Preporučena doza FAMVIR-a za kroničnu supresivnu terapiju rekurentnih epizoda genitalnog herpesa je 250 mg dva puta dnevno.

Herpes zoster (šindre): Preporučena doza FAMVIR-a za liječenje herpes zoster je 500 mg svakih 8 sati tijekom 7 dana. Terapiju treba započeti čim se dijagnosticira herpes zoster. 2.2

Preporuka za doziranje kod odraslih pacijenata zaraženih HIV-om

Recidivirajući orolabijalni ili genitalni herpes: Preporučena doza FAMVIR-a za liječenje rekurentnog orolabijalnog ili genitalnog herpesa u HIV-om zaraženih pacijenata je 500 mg dva puta dnevno tijekom 7 dana. Terapiju treba započeti pri prvom znaku ili simptomu rekurentne epizode (npr. trnci, svrbež, peckanje, bol ili lezija). 2.3 Preporuka za doziranje u bolesnika s oštećenjem bubrega

Preporuke za doziranje za odrasle bolesnike s oštećenjem bubrega navedene su u Tablici 1 [vidjeti Primjena u specifičnim populacijama (8.6), Klinička farmakologija (12.3)].

Tablica 1: Preporuke za doziranje za odrasle bolesnike s oštećenjem bubrega

Indikacija i uobičajena doza Režim	Klirens kreatinina (mL/min)	Prilagođena doza Doza režima (mg)	Interval doziranja
<b>Jednodnevni režimi doziranja</b>			
Recidivirajući genitalni herpes 1000 mg svakih 12 sati tijekom 1 dana	60	1000	svakih 12 sati tijekom 1 dana
	40-59	500	svakih 12 sati tijekom 1 dana
	20-39	500	jedna doza
	< 20	250	jedna doza
	HD*	250	jedna doza nakon dijalize
Recidivni herpes labialis 1500 mg jednokratna doza	60	1500	jedna doza
	40-59	750	jedna doza
	20-39	500	jedna doza
	< 20	250	jedna doza
	HD*	250	jedna doza jedna doza nakon dijalize
<b>Višednevni režimi doziranja</b>			
Herpes zoster 500 mg svakih 8 sati	60	500	svakih 8 sati
	40-59	500	svakih 12 sati
	20-39	500	svakih 24 sata
	< 20	250	svakih 24 sata
	HD*	250	nakon svake dijalize
Suzbijanje rekurentnog Genitalni herpes 250 mg svakih 12 sati	40	250	svakih 12 sati
	20-39	125	svakih 12 sati
	< 20	125	svakih 24 sata
	HD*	125	nakon svake dijalize
Recidivirajući orolabijalni ili genitalni herpes u HIV-om zaraženih pacijenata 500 mg svakih 12 sati	40	500	svakih 12 sati
	20-39	500	svakih 24 sata
	< 20	250	svakih 24 sata
	HD*	250	nakon svake dijalize

\*Hemodijaliza

## 3 OBLICI DOZIRANJA I JAČINE

## FAMVIR tablete dostupne su u 3 jačine:

- 125 mg: Bijele, okrugle filmom obložene, bikonveksne, zakošenih rubova, s utisnutim natpisom „FAMVIR“ s jedne strane i „125“ s druge strane.
- 250 mg: Bijele, okrugle filmom obložene, bikonveksne, zakošenih rubova, s utisnutim natpisom „FAMVIR“ s jedne strane i „250“ s druge strane.
- 500 mg: Bijela, ovalna filmom obložena, bikonveksna, s utisnutim natpisom "FAMVIR" s jedne strane i "500" s druge strane.

## 4 KONTRAINDIKACIJE

FAMVIR je kontraindiciran kod pacijenata s poznatom preosjetljivošću na proizvod, njegove sastojke ili Denavir®. (penciklovir krema).

## 5 UPOZORENJA I MJERE OPREZA

**Akutno zatajenje bubrega:** Slučajevi akutnog zatajenja bubrega zabilježeni su u bolesnika s osnovnom bubrežnom bolešću koji su primali neprimjereno visoke doze FAMVIR-a s obzirom na njihovu razinu bubrežne funkcije. Preporučuje se smanjenje doze prilikom primjene FAMVIR-a bolesnicima s oštećenjem bubrega [vidjeti Doziranje i primjena (2.3), Primjena u specifičnim populacijama (8.6)].

## 6 NEŽELJENE REAKCIJE

Akutno zatajenje bubrega detaljnije je opisano u drugim odjeljcima upute [vidjeti Upozorenja i mjere opreza (5)].

Najčešće nuspojave prijavljene u barem jednoj indikaciji kod više od 10% odraslih bolesnika liječenih FAMVIR-om su glavobolja i mučnina.

## 6.1 Iskustvo u kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata

Budući da se klinička ispitivanja provode u vrlo različitim uvjetima, stope nuspojava uočene u kliničkim ispitivanjima lijeka ne mogu se izravno usporediti sa stopama u kliničkim ispitivanjima drugog lijeka i možda ne odražavaju stope uočene u praksi.

**Imunokompetentni pacijenti:** Sigurnost FAMVIR-a procijenjena je u aktivnom i placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u koja je bilo uključeno 816 pacijenata s herpes zosterom liječenih FAMVIR-om (FAMVIR, 250 mg tri puta dnevno do 750 mg tri puta dnevno); 163 pacijenta s rekurentnim genitalnim herpesom liječenih FAMVIR-om (FAMVIR, 1000 mg dva puta dnevno); 1197 pacijenata s rekurentnim genitalnim herpesom liječenih FAMVIR-om kao supresivnom terapijom (125 mg jednom dnevno do 250 mg tri puta dnevno), od kojih je 570 pacijenata primalo FAMVIR (otvoreno i/ili dvostruko slijepo) tijekom najmanje 10 mjeseci; i 447 pacijenata s herpes labialisom liječenih FAMVIR-om (FAMVIR, 1500 mg jednom dnevno ili 750 mg dva puta dnevno). Tablica 2 navodi odabrane nuspojave.

Tablica 2: Odabrani štetni događaji (svih stupnjeva i bez obzira na uzročnost) koje je prijavilo više od 2% ili jednako 2% pacijenata u placebom kontroliranim FAMVIR ispitivanjima\*

Događaji	Učestalost							
	Herpes zoster <sup>†</sup>		Ponavljajuće Genitalni herpes <sup>‡</sup>		Genitalni herpes - Suzbijanje <sup>§</sup>		Herpes labialis <sup>‡</sup>	
	FAMVIR (n=273) %	Placebo (n=146) %	FAMVIR (n=163) %	Placebo (n=166) %	(n=458) %	(n=63) %	(n=447) %	Placebo (n=254) %
<b>Živčani sustav</b>								
Glavobolja	22,7	17,8	13,5	5,4	39,3	42,9	8,5	6,7
Parestezija	2,6	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0
Migrena	0,7	0,7	0,6	0,6	3,1	0,0	0,2	0,0
<b>Gastrointestinalni</b>								
Mučnina	12,5	11,6	2,5	3,6	7,2	9,5	2,2	3,9
Proljev	7,7	4,8	4,9	1,2	9,0	9,5	1,6	0,8
Povraćanje	4,8	3,4	1,2	0,6	3,1	1,6	0,7	0,0
Nadutost	1,5	0,7	0,6	0,0	4,8	1,6	0,2	0,0
Bol u trbuhu	1,1	3,4	0,0	1,2	7,9	7,9	0,2	0,4
<b>Tijelo kao cjelina</b>								
Umor	4,4	3,4	0,6	0,0	4,8	3,2	1,6	0,4
<b>Koža i dodaci</b>								
Svrab	3,7	2,7	0,0	0,6	2,2	0,0	0,0	0,0
Osip	0,4	0,7	0,0	0,0	3,3	1,6	0,0	0,0
<b>Reproduktivno (žensko)</b>								
Dismenoreja	0,0	0,7	1,8	0,6	7,6	6,3	0,4	0,0

\*Pacijenti su možda sudjelovali u više od jednog kliničkog ispitivanja.

<sup>†</sup> 7 dana liječenja 1 dan

<sup>‡</sup> liječenja

<sup>§</sup> dnevni tretman

Tablica 3 navodi odabrane laboratorijske abnormalnosti u ispitivanjima supresije genitalnog herpesa.

Tablica 3: Odabrane laboratorijske abnormalnosti u studijama supresije genitalnog herpesa\*

Parametar	FAMVIR (n=660)† %	Placebo (n=210)† %
Anemija (<0,8 x NRL)	0,1	0,0
Leukopenija (<0,75 x NRL)	1.3	0,9
Neutropenija (<0,8 x NRL)	3.2	1,5
AST (SGOT) (>2 x NRH)	2.3	1.2
ALT (SGPT) (>2 x NRH)	3.2	1,5
Ukupni bilirubin (>1,5 x NRH)	1,9	1.2
Serumski kreatinin (>1,5 x NRH)	0,2	0,3
Amilaza (>1,5 x NRH)	1,5	1,9
Lipaza (>1,5 x NRH)	4.9	4.7

\* Postotak pacijenata s laboratorijskim abnormalnostima koje su bile povećane ili smanjene u odnosu na početne vrijednosti i bile su izvan određenih raspona.

† n vrijednosti predstavljaju minimalni broj pacijenata procijenjenih za svaki laboratorijski parametar.

NRH=Normalni raspon visokog raspona.

NRL=Normalni raspon niske vrijednosti.

**HIV-om zaraženi pacijenti:** Kod HIV-om zaraženih pacijenata, najčešće prijavljene nuspojave za FAMVIR (500 mg dva puta dnevno; n=150) i aciklovir (400 mg, 5x/dan; n=143) bile su glavobolja (17% naspram 15%), mučnina (11% naspram 13%), proljev (7% naspram 11%), povraćanje (5% naspram 4%), umor (4% naspram 2%) i bol u trbuhu (3% naspram 6%). 6.2

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave navedene u nastavku prijavljene su tijekom primjene FAMVIR-a nakon odobrenja. Budući da se ove nuspojave prijavljuju dobrovoljno iz populacije neodređene veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu vezu s izloženošću lijeku:

Poremećaji krvi i limfnog sustava: Trombocitopenija

Hepatobilijarni poremećaji: abnormalni testovi jetrene funkcije, kolestatska žutica

Poremećaji imunološkog sustava: anafilaktički šok, anafilaktička reakcija

Poremećaji živčanog sustava: Vrtoglavica, pospanost, napadaji

Psihijatrijski poremećaji: Konfuzija (uključujući delirij, dezorijentaciju i stanje konfuzije koje se javlja pretežno u starijih osoba), halucinacije Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Urtikarija, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem (npr. edem lica, očnih kapaka, periorbitalni i faringealni edem), hipersenzitivni vaskulitis Srčani poremećaji: Palpitacije

## 7 INTERAKCIJA S LIJEKOVIMA

### 7.1 Potencijal FAMVIR-a da utječe na druge lijekove

Farmakokinetika digoksina u stanju dinamičke ravnoteže nije promijenjena istodobnom primjenom višestrukih doza famciklovira (500 mg tri puta dnevno). Nije uočen klinički značajan učinak na farmakokinetiku zidovudina, njegovog metabolita zidovudin glukuronida ili emtricitabina nakon jednokratne oralne doze od 500 mg famciklovira primijenjene istodobno sa zidovudinom ili emtricitabinom.

In vitro studija korištenjem mikrosoma ljudske jetre sugerira da famciklovir nije inhibitor enzima CYP3A4. 7.2 Potencijal utjecaja drugih lijekova na penciklovir

Nisu uočene klinički značajne promjene u farmakokinetici penciklovira nakon primjene jednokratne doze od 500 mg famciklovira nakon prethodnog liječenja višestrukim dozama alopurinola, cimetidina, teofilina, zidovudina, prometazina, kada se daje ubrzo nakon antacida (magnezijev i aluminijev hidroksid) ili istodobno s emtricitabinom. Nije uočen klinički značajan učinak na farmakokinetiku penciklovira nakon primjene višestrukih doza (tri puta dnevno) famciklovira (500 mg) s višestrukim dozama digoksina.

Istodobna primjena s probenecidom ili drugim lijekovima koji se značajno eliminiraju aktivnom bubrežnom tubularnom sekrecijom može rezultirati povećanim koncentracijama penciklovira u plazmi.

Pretvorbu 6-deoksi penciklovira u penciklovir katalizira aldehid oksidaza. Moguće su interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju ovim enzimom i/ili inhibiraju ovaj enzim. Kliničke studije interakcija famciklovira s cimetidinom i prometazinom, in vitro inhibitorima aldehid oksidaze, nisu pokazale relevantne učinke na stvaranje penciklovira. Raloksifen, snažan inhibitor aldehid oksidaze in vitro, mogao bi smanjiti stvaranje penciklovira. Međutim, klinička studija interakcija lijekova kako bi se utvrdila veličina interakcije između penciklovira i raloksifena nije provedena.

## 8 UPOTREBA U SPECIFIČNIM POPULACIJAMA

### 8.1 Trudnoća

Kategorija trudnoće B. Nakon oralne primjene, famciklovir (prolijek) se pretvara u penciklovir (aktivni lijek). Ne postoje adekvatne i dobro kontrolirane studije o primjeni famciklovira ili penciklovira kod trudnica. U studijama reprodukcije na životinjama koje su koristile famciklovir i penciklovir u dozama višim od maksimalne preporučene doze za ljude (MRHD) i izloženosti ljudi nisu uočene štetne učinke na embriofetalni razvoj. Budući da studije reprodukcije na životinjama ne predviđaju uvijek ljudski odgovor, famciklovir treba koristiti tijekom trudnoće samo ako je potrebno.

U studijama reprodukcije na životinjama, gravidne štakorice i kunići primale su oralni famciklovir u dozama (do 1000 mg/kg/dan) koje su osiguravale 2,7 do 10,8 puta (štakori) i 1,4 do 5,4 puta (kunići) veću sistemsku izloženost kod ljudi na temelju AUC-a. Nisu uočeni štetni učinci na embriofetalni razvoj. U drugim studijama, gravidne štakorice i kunići primale su intravenski famciklovir u dozama (360 mg/kg/dan) 1,5 do 6 puta (štakori) i (120 mg/kg/dan) 1,1 do 4,5 puta (kunići) ili penciklovir u dozama (80 mg/kg/dan) 0,3 do 1,3 puta (štakori) i (60 mg/kg/dan) 0,5 do 2,1 puta (kunići) većima od MRHD-a na temelju usporedbi površine tijela. Nisu uočeni štetni učinci na embriofetalni razvoj.

Prijavljivanje izloženosti u trudnoći. Kako bi se pratili ishodi trudnoće i trudnoće kod trudnica izloženih FAMVIR-u, tvrtka Novartis Pharmaceuticals Corporation održava sustav prijavljivanja trudnoće FAMVIR-om. Liječnici se potiču da prijave svoje pacijente pozivom na broj 1-888-NOW-NOVA (669-6682). 8.3

#### Dojilje

Nije poznato izlučuju li se famciklovir (prolijek) ili penciklovir (aktivni lijek) u majčino mlijeko. Nakon oralne primjene famciklovira u štakora u laktaciji, penciklovir se izlučivao u majčino mlijeko u koncentracijama višim od onih u plazmi. Nema podataka o sigurnosti FAMVIR-a kod dojenčadi. FAMVIR se ne smije koristiti kod dojilja osim ako se ne smatra da potencijalne koristi nadmašuju potencijalne rizike povezane s liječenjem.

### 8.4 Pedijatrijska primjena

Učinkovitost FAMVIR-a nije utvrđena kod pedijatrijskih bolesnika. Farmakokinetički profil i sigurnost famciklovira (eksperimentalne granule pomiješane s OraSweet®-om ili tabletama) proučavani su u 3 otvorena ispitivanja.

Studija 1 bila je farmakokinetička i sigurnosna studija s jednom dozom kod dojenčadi u dobi od 1 mjeseca do manje od 1 godine koja su imala aktivnu infekciju virusom herpes simpleksa (HSV) ili koja su bila u riziku od HSV infekcije. Osamnaest ispitanika je uključeno u ispitivanje i primilo je jednu dozu eksperimentalnih granula famciklovira pomiješanih s OraSweetom na temelju tjelesne težine pacijenta (doze su se kretale od 25 mg do 175 mg). Ove su doze odabrane kako bi se osigurala sistemski izloženost pencikloviru slična sistemskoj izloženosti pencikloviru uočenoj kod odraslih nakon primjene 500 mg famciklovira. Učinkovitost i sigurnost famciklovira nisu utvrđene kao supresivne terapije kod dojenčadi nakon neonatalnih HSV infekcija. Osim toga, učinkovitost se ne može ekstrapolirati s odraslih na dojenčad jer ne postoji slična bolest kod odraslih. Stoga se famciklovir ne preporučuje kod dojenčadi.

Studija 2 bila je otvorena, farmakokinetička studija sigurnosti višestrukih doza eksperimentalnih granula famciklovira pomiješanih s OraSweetom u djece u dobi od 1 do manje od 12 godina s klinički sumnjivom infekcijom HSV-om ili virusom varicella zoster (VZV). Pedeset i jedan ispitanik bio je uključen u farmakokinetički dio studije i primio je jednu dozu famciklovira prilagođenu tjelesnoj težini (doze su se kretale od 125 mg do 500 mg). Ove doze su odabrane kako bi se osiguralo

Sistemske izloženosti pencikloviru slične su sistemskim izloženostima pencikloviru uočenim kod odraslih nakon primjene 500 mg famciklovira. Na temelju farmakokinetičkih podataka uočenih s ovim dozama kod djece, osmišljen je i korišten novi algoritam doziranja temeljen na tjelesnoj težini u dijelu studije o sigurnosti višestrukih doza. Farmakokinetički podaci nisu dobiveni revidiranim algoritmom doziranja temeljenim na tjelesnoj težini.

U dio studije koji se bavio sigurnošću višestrukih doza uključeno je ukupno 100 pacijenata; 47 ispitanika s aktivnom ili latentnom HSV infekcijom i 53 ispitanika s vodenim kozicama. Pacijenti s aktivnom ili latentnom HSV infekcijom primali su famciklovir dva puta dnevno tijekom 7 dana. Dnevna doza famciklovira kretala se od 150 mg do 500 mg dva puta dnevno, ovisno o tjelesnoj težini pacijenta. Pacijenti s vodenim kozicama primali su famciklovir tri puta dnevno tijekom 7 dana. Dnevna doza famciklovira kretala se od 150 mg do 500 mg tri puta dnevno, ovisno o tjelesnoj težini pacijenta. Kliničke nuspojave i abnormalnosti laboratorijskih testova uočene u ovoj studiji bile su slične onima uočenim kod odraslih. Dostupni podaci nisu dovoljni da bi podržali upotrebu famciklovira za liječenje djece u dobi od 1 do 12 godina s vodenim kozicama ili infekcijama uzrokovanim HSV-om iz sljedećih razloga: Vodene kozice: Učinkovitost famciklovira u liječenju vodenih kozica nije utvrđena ni kod pedijatrijskih ni kod odraslih bolesnika. Famciklovir je odobren za liječenje

herpes zosterom kod odraslih bolesnika. Međutim, ekstrapolacija podataka o učinkovitosti s odraslih s herpes zosterom na djecu s vodenim kozicama ne bi bila prikladna. Iako su vodene kozice i herpes zoster uzrokovane istim virusom, bolesti su različite.

Genitalni herpes: Kliničke informacije o genitalnom herpesu u djece su ograničene. Stoga se podaci o učinkovitosti dobiveni od odraslih ne mogu ekstrapolirati na ovu populaciju. Nadalje, famciklovir nije ispitan u djece u dobi od 1 do 12 godina s rekurentnim genitalnim herpesom. Niti jedno dijete u Studiji 2 nije imalo genitalni herpes.

Herpes labialis: Nema farmakokinetičkih i sigurnosnih podataka za djecu u dobi od 1 do 12 godina koji bi poduprli dozu famciklovira koja osigurava sustavnu izloženost pencikloviru usporedivu sa sustavnom izloženosti penciklovira u odraslih nakon primjene jednokratne doze od 1500 mg. Nadalje, nisu dobiveni podaci o učinkovitosti za djecu u dobi od 1 do 12 godina s rekurentnim herpes labialisom.

Studija 3 bila je otvorena studija s jednom skupinom za procjenu farmakokinetike, sigurnosti i antivirusne aktivnosti jedne doze od 1500 mg (tri tablete od 500 mg) famciklovira kod djece u dobi od 12 do mlađe od 18 godina s rekurentnim herpes labialisom. U studiju je uključeno ukupno 53 ispitanika; 10 ispitanika u farmakokinetičkom dijelu studije i 43 ispitanika u nefarmakokinetičkom dijelu studije. Svi uključeni ispitanici težili su 40 kg ili više. 43 ispitanika uključena u nefarmakokinetički dio studije imala su aktivni rekurentni herpes labialis i primila su jednu dozu famciklovira od 1500 mg unutar 24 sata nakon pojave simptoma (medijan vremena do početka liječenja bio je 21 sat). Sigurnosni profil famciklovira u ovoj studiji bio je sličan onome u odraslih. Medijan vremena do zacjeljivanja pacijenata s neabortiranim lezijama bio je 5,9 dana.

U ispitivanju faze 3 na odraslima u kojem su pacijenti primili jednu dozu famciklovira od 1500 mg ili placebo, medijan vremena do zacjeljivanja među pacijentima s neprekinutim lezijama bio je 4,4 dana u skupini koja je primala jednu dozu famciklovira od 1500 mg i 6,2 dana u skupini koja je primala placebo. Važno je napomenuti da su u studiji na odraslima pacijenti započeli liječenje unutar 1 sata nakon pojave simptoma [vidjeti Kliničke studije (14.1)]. Na temelju rezultata učinkovitosti u Studiji 3, famciklovir se ne preporučuje djeci u dobi od 12 do mlađoj od 18 godina s rekurentnim herpes labialisom. 8,5

Gerijatrijska upotreba

Od 816 pacijenata s herpes zosterom u kliničkim studijama koji su liječeni FAMVIR-om, 248 (30,4%) bilo je starije ili jednako 65 godina, a 103 (13%) bilo je starije ili jednako 75 godina. Nisu uočene ukupne razlike u učestalosti ili vrstama nuspojava između mlađih i starijih pacijenata. Od 610 pacijenata s rekurentnim herpes simpleksom (tip 1 ili tip 2) u kliničkim studijama koji su liječeni FAMVIR-om, 26 (4,3%) bilo je starije od 65 godina, a 7 (1,1%) bilo je starije od 75 godina. Kliničke studije FAMVIR-a u pacijenata s rekurentnim genitalnim herpesom nisu uključivale dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo reagiraju li drugačije u usporedbi s mlađim ispitanicima.

Ne preporučuje se prilagodba doze famciklovira na temelju dobi, osim ako nije oštećena bubrežna funkcija [vidjeti Doziranje i primjena (2.3), Klinička farmakologija (12.3)]. Općenito, potreban je odgovarajući oprez pri primjeni i praćenju FAMVIR-a u starijih bolesnika, zbog veće učestalosti smanjene bubrežne funkcije i istodobne primjene drugih lijekova. 8.6 Bolesnici s oštećenjem bubrega

Prividni plazma klirens, bubrežni klirens i konstanta brzine eliminacije penciklovira iz plazme smanjivali su se linearno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Nakon primjene jedne oralne doze famciklovira od 500 mg (n=27) zdravim dobrovoljcima i dobrovoljcima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (CLCR se kretao od 6,4 do 138,8 mL/min), dobiveni su sljedeći rezultati (Tablica 4):

Tablica 4: Farmakokinetički parametri penciklovira u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega

Parametar (srednja vrijednost ± SD)	CLCR † 60 (ml/ min) (n=15)	CLCR 40-59 (mL/min) (n=5)	CLCR 20-39 (mL/min) (n=4)	CLCR <20 (mL/min) (n=3)
CLCR (ml/min)	88,1 ± 20,6	49,3 ± 5,9	26,5 ± 5,3	12,7 ± 5,9
CLR (L/h)	30,1 ± 10,6	13,0 ± 1,3‡	4,2 ± 0,9	1,6 ± 1,0
CL/F <sub>s</sub> (L/h)	66,9 ± 27,5	27,3 ± 2,8	12,8 ± 1,3	5,8 ± 2,8
Poluvrijeme raspada (h)	2,3 ± 0,5	3,4 ± 0,7	6,2 ± 1,6	13,4 ± 10,2

† CLCR se mjeri kao klirens kreatinina.

‡ n=4. §

CL/F se sastoji od faktora bioraspoloživosti i faktora konverzije famciklovira u penciklovir.

U studiji višestrukih doza famciklovira provedenoj na ispitanicima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (n=18), farmakokinetika penciklovira bila je usporediva s onom nakon pojedinačnih doza.

Za bolesnike s oštećenjem bubrega preporučuje se prilagodba doze [vidjeti Doziranje i primjena (2.3)]. 8.7

#### Pacijenti s oštećenjem jetre

Blago ili umjereno oštećenje jetre (kronični hepatitis [n=6], kronična zlouporaba etanola [n=8] ili primarna bilijarna ciroza [n=1]) nije imalo utjecaja na raspoloživost (AUC) penciklovira nakon jednokratne doze famciklovira od 500 mg.

Međutim, u bolesnika s oštećenjem jetre uočeno je smanjenje srednje maksimalne koncentracije penciklovira u plazmi (C<sub>max</sub>) za 44%, a vrijeme do maksimalne koncentracije u plazmi (t<sub>max</sub>) povećano je za 0,75 sati u usporedbi s normalnim dobrovoljcima. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Farmakokinetika penciklovira nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Pretvorba famciklovira u aktivni metabolit penciklovir može biti narušena u ovih bolesnika, što rezultira nižim koncentracijama penciklovira u plazmi, a time i mogućim smanjenjem učinkovitosti famciklovira [vidjeti Klinička farmakologija (12)].

#### 8,8 Crni i afroamerički pacijenti

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom na 304 imunokompetentna odrasla crnca i Afroamerikanca s rekurentnim genitalnim herpesom nije bilo razlike u srednjem vremenu do ozdravljenja između pacijenata koji su primali FAMVIR ili placebo. Općenito, profil nuspojava bio je sličan onome uočenoj u drugim kliničkim ispitivanjima FAMVIR-a za odrasle pacijente [vidjeti Nuspojave (6.1)]. Relevantnost rezultata ovih studija za druge indikacije kod crnaca i Afroamerikanaca nije poznata [vidjeti Kliničke studije (14.2)].

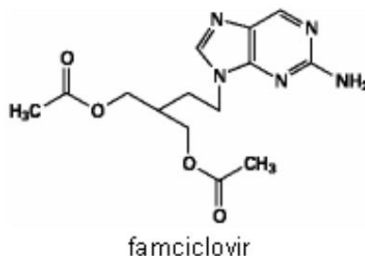
#### 10 PREDOZIRANJE

Treba primijeniti odgovarajuću simptomatsku i potpurnu terapiju. Penciklovir se uklanja hemodijalizom.

#### 11 OPIS

Aktivni sastojak u FAMVIR tabletama je famciklovir, oralno primijenjeni prolijek antivirusnog sredstva penciklovira.

Kemijski, famciklovir je poznat kao 2-[2-(2-amino-9H-purin-9-il)etil]-1,3-propandiol diacetat. Njegova molekularna formula je C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>; molekularna težina mu je 321,3. To je sintetski aciklički derivat gvanina i ima sljedeću strukturu



Famciclovir je bijela do blijedožuta krutina. Dobro je topljiv u acetonu i metanolu, a slabo topljiv u etanolu i izopropanolu. Na 25°C famciclovir je u početku slobodno topljiv (više od 25% m/v) u vodi, ali se brzo taloži kao slabo topljiv (2%-3% m/v) monohidrat. Famciclovir nije higroskopan ispod 85% relativne vlažnosti. Koeficijenti raspodjele su: oktanol/voda (pH 4,8) P=1,09 i oktanol/fosfatni pufer (pH 7,4) P=2,08.

FAMVIR tablete sadrže 125 mg, 250 mg ili 500 mg famciklovira, zajedno sa sljedećim pomoćnim sastojcima: hidroksipropil celuloza, hidroksipropil metilceluloza, laktoza, magnezijev stearat, polietilen glikoli, natrijev škrob glikolat i titanijev dioksid.

## 12 KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

### 12.1 Mehanizam djelovanja

Famciklovir je oralno primijenjeni prolijek antivirusnog sredstva penciklovira [vidi Mikrobiologija (12.4)].

### 12.3 Farmakokinetika

Famciklovir je diacetil 6-deoksi analog aktivnog antivirusnog spoja penciklovira. Nakon oralne primjene famciklovir se brzo i opsežno metabolizira u penciklovir, a u plazmi ili urinu se detektira vrlo malo ili nimalo famciklovira. Penciklovir se pretežno eliminira nepromijenjen putem bubrega. Stoga je potrebno prilagoditi dozu FAMVIR-a u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega [vidjeti Doziranje i primjena (2.3)].

#### Farmakokinetika kod odraslih:

Apsorpcija i bioraspoloživost: Apsolutna bioraspoloživost penciklovira iznosi  $77 \pm 8\%$ , utvrđena nakon primjene famciklovira u oralnoj dozi od 500 mg i penciklovira u intravenskoj dozi od 400 mg kod 12 zdravih muških ispitanika.

Koncentracije penciklovira povećavale su se proporcionalno dozi u rasponu doze famciklovira od 125 mg do 1000 mg primijenjenih kao jednokratna doza. Tablica 5 prikazuje srednje farmakokinetičke parametre penciklovira nakon jednokratne primjene FAMVIR-a zdravim muškim dobrovoljcima.

Tablica 5: Srednji farmakokinetički parametri penciklovira u zdravih odraslih ispitanika\* (mcg/mL)

Doza	AUC (0-inf) <sup>†</sup> (mcg h/mL)	C <sub>max</sub> <sup>‡</sup>	t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)
125 mg	2,24	0,8	0,9
250 mg	4,48	1,6	0,9
500 mg	8,95	3,3	0,9
1000 mg	17,9	6,6	0,9

\* Na temelju farmakokinetičkih podataka iz 17 studija

<sup>†</sup> AUC (0-inf) (mcg h/mL) = površina ispod profila koncentracije u plazmi u odnosu na vrijeme ekstrapolirana do beskonačnosti.

<sup>‡</sup> C<sub>max</sub> (mcg/mL) = maksimalna opažena koncentracija u plazmi.

<sup>§</sup> t<sub>max</sub> (h) = vrijeme do C<sub>max</sub>.

Nakon oralne primjene jednokratne doze od 500 mg famciklovira u 7 bolesnika s herpes zosterom, AUC (srednja vrijednost  $\pm$  SD), C<sub>max</sub> i t<sub>max</sub> bili su  $12,1 \pm 1,7$  mcg h/mL,  $4,0 \pm 0,7$  mcg/mL i  $0,7 \pm 0,2$  sata. AUC penciklovira bio je približno 35% veći u bolesnika s herpes zosterom u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Dio ove razlike može biti posljedica razlika u bubrežnoj funkciji između dvije skupine.

Nakon primjene 500 mg famciklovira tri puta dnevno tijekom 7 dana, ne dolazi do nakupljanja penciklovira.

C<sub>max</sub> penciklovira smanjio se za otprilike 50%, a t<sub>max</sub> je bio odgođen za 1,5 sati kada se famciklovir u kapsulama uzimao s hranom (nutritivni sadržaj bio je otprilike 910 kcal i 26% masti). Nije bilo učinka na stupanj raspoloživosti (AUC) penciklovira. Došlo je do smanjenja C<sub>max</sub> od 18% i odgode t<sub>max</sub> od oko 1 sat kada se famciklovir davao 2 sata nakon obroka u usporedbi s njegovom primjenom 2 sata prije obroka. Budući da nije bilo učinka na stupanj sistemske raspoloživosti penciklovira, FAMVIR se može uzimati neovisno o obrocima.

Distribucija: Volumen distribucije (V<sub>dβ</sub>) bio je  $1,08 \pm 0,17$  L/kg u 12 zdravih muških ispitanika nakon jednokratne intravenske doze penciklovira od 400 mg primijenjene kao jednosatna intravenska infuzija. Penciklovir se manje od 20% veže za proteine plazme u rasponu koncentracija od 0,1 do 20 mcg/mL. Omjer penciklovira u krvi i plazmi je približno 1.

Metabolizam: Nakon oralne primjene, famciklovir se deacetilira i oksidira u penciklovir. Neaktivni metaboliti uključuju 6-deoksi penciklovir, monoacetilirani penciklovir i 6-deoksi monoacetilirani penciklovir (5%, manje od 0,5% odnosno manje od 0,5% doze u urinu). U plazmi ili urinu se detektira malo ili nimalo famciklovira.

In vitro studija korištenjem mikrosoma ljudske jetre pokazala je da citokrom P450 ne igra važnu ulogu u metabolizmu famciklovira. Pretvorbu 6-deoksi penciklovira u penciklovir katalizira aldehid oksidaza.

Cimetidin i prometazin, in vitro inhibitori aldehid oksidaze, nisu pokazali značajne učinke na stvaranje penciklovira in vivo [vidjeti Interakcije lijekova (7.2)].

Eliminacija: Otprilike 94% primijenjene radioaktivnosti izlučeno je u urinu tijekom 24 sata (83% doze izlučeno je u prvih 6 sati) nakon primjene 5 mg/kg radioaktivno obilježenog penciklovira kao jednosatne infuzije 3 zdrava muška dobrovoljca. Penciklovir je činio 91% radioaktivnosti izlučene u urinu.

Nakon oralne primjene jedne doze od 500 mg radioaktivno obilježenog famciklovira kod 3 zdrava muška dobrovoljca, 73% odnosno 27% primijenjene radioaktivnosti izlučeno je u urinu, odnosno stolici tijekom 72 sata. Penciklovir je činio 82%, a 6-deokspenciklovir 7% radioaktivnosti izlučene u urinu. Otprilike 60% primijenjene radioaktivno obilježene doze izlučeno je u urinu u prvih 6 sati.

Nakon intravenske primjene penciklovira u 48 zdravih muških dobrovoljaca, srednja vrijednost  $\pm$  SD ukupnog plazma klirensa penciklovira iznosila je  $36,6 \pm 6,3$  L/h ( $0,48 \pm 0,09$  L/h/kg). Bubrežni klirens penciklovira činio je  $74,5 \pm 8,8\%$  ukupnog plazma klirensa.

Bubrežni klirens penciklovira nakon oralne primjene jedne doze famciklovira od 500 mg u 109 zdravih muških dobrovoljaca bio je  $27,7 \pm 7,6$  L/h. Aktivna tubularna sekrecija doprinosi bubrežnoj eliminaciji penciklovira.

Poluvrijeme eliminacije penciklovira iz plazme bilo je  $2,0 \pm 0,3$  sata nakon intravenske primjene penciklovira u 48 zdravih muških dobrovoljaca i  $2,3 \pm 0,4$  sata nakon oralne primjene 500 mg famciklovira u 124 zdrava muška dobrovoljca.

Poluvrijeme eliminacije u 17 bolesnika s herpes zosterom bilo je  $2,8 \pm 1,0$  sati nakon jednokratne i  $2,7 \pm 1,0$  sati nakon ponovljenih doza.

#### Posebne populacije:

Gerijatrijski pacijenti: Na temelju usporedbe unakrsnih studija, AUC penciklovira bio je 40% veći, a bubrežni klirens penciklovira 22% niži kod starijih ispitanika ( $n=18$ , dob od 65 do 79 godina) u usporedbi s mlađim ispitanicima. Dio ove razlike može biti posljedica razlika u funkciji bubrega između dvije skupine. Ne preporučuje se prilagodba doze famciklovira na temelju dobi, osim ako je funkcija bubrega oštećena [vidjeti Doziranje i primjena (2.3), Primjena u specifičnim populacijama (8.5).]

Bolesnici s oštećenjem bubrega: U ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega, prividni plazmatski klirens, bubrežni klirens i konstanta brzine eliminacije penciklovira iz plazme smanjivali su se linearno sa smanjenjem funkcije bubrega, i nakon jednokratne i nakon ponovljenih doza [vidjeti Primjena u specifičnim populacijama (8.6)]. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem bubrega [vidjeti Doziranje i primjena (2.3)].

Bolesnici s oštećenjem jetre: Blago ili umjereno oštećenje jetre nije utjecalo na stupanj raspoloživosti (AUC) penciklovira [vidjeti Primjena u specifičnim populacijama (8.7)]. Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku penciklovira nije procijenjen.

HIV-om zaraženi pacijenti: Nakon oralne primjene jedne doze od 500 mg famciklovira HIV-pozitivnim pacijentima, farmakokinetički parametri penciklovira bili su usporedivi s onima uočenim u zdravih ispitanika.

Spol: Farmakokinetika penciklovira procijenjena je u 18 zdravih muških i 18 zdravih ženskih dobrovoljaca nakon jednokratne oralne primjene 500 mg famciklovira. AUC penciklovira bio je  $9,3 \pm 1,9$  mcg h/mL i  $11,1 \pm 2,1$  mcg h/mL u muškaraca i žena. Bubrežni klirens penciklovira bio je  $28,5 \pm 8,9$  L/h i  $21,8 \pm 4,3$  L/h.

Ove razlike pripisane su razlikama u bubrežnoj funkciji između dvije skupine. Ne preporučuje se prilagodba doze famciklovira na temelju spola.

Rasa: Provedena je retrospektivna evaluacija kako bi se usporedili farmakokinetički parametri dobiveni kod crnih i bijelaca nakon jednokratne i ponovljene primjene famciklovira 500 mg jednom dnevno, dva puta dnevno ili tri puta dnevno. Podaci iz studije na zdravim dobrovoljcima (jednokratna doza), studije na ispitanicima s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (jednokratna i ponovljena doza) i studije na ispitanicima s oštećenjem jetre (jednokratna doza) nisu pokazali značajne razlike u farmakokinetici penciklovira između crnih i bijelaca.

#### 12.4 Mikrobiologija

Mehanizam djelovanja: Famciklovir je prolijek penciklovira, koji je pokazao inhibitorno djelovanje protiv virusa herpes simpleksa tipova 1 (HSV-1) i 2 (HSV-2) te virusa varicella zoster (VZV). U stanicama zaraženim HSV-1, HSV-2 ili VZV, virusna timidin kinaza fosforilira penciklovir u monofosfatni oblik koji se zatim staničnim kinazama pretvara u aktivni oblik penciklovir trifosfat. Biokemijske studije pokazuju da penciklovir trifosfat kompetitivno inhibira HSV-2 DNA polimerazu s deoksiganozin trifosfatom. Posljedično, sinteza DNA herpes virusa i stoga replikacija su selektivno inhibirane. Penciklovir trifosfat ima unutarstanični poluživot od 10 sati u HSV-1, 20 sati u HSV-2 i 7 sati u stanicama zaraženim VZV-om uzgojenim u kulturi. Međutim, klinički značaj unutarstaničnog poluživota nije poznat.

**Antivirusna aktivnost:** U studijama stanične kulture, penciklovir je inhibitoran za sljedeće herpes viruse: HSV-1, HSV-2 i VZV. Antivirusna aktivnost penciklovira protiv sojeva divljeg tipa uzgojenih na fibroblastima ljudske kože procijenjena je testom redukcije plaka i bojenjem kristal violetom 3 dana nakon infekcije za HSV i 10 dana nakon infekcije za VZV. Medijane EC50 vrijednosti penciklovira protiv laboratorijskih i kliničkih izolata HSV-1, HSV-2 i VZV bile su 2 µM (raspon od 1,2 do 2,4 µM, n=7), 2,6 µM (raspon od 1,6 do 11 µM, n=6) i 34 µM (raspon od 6,7 do 71 µM, n=6).

**Rezistencija:** Mutanti HSV-a i VZV-a otporni na penciklovir mogu biti rezultat mutacija u genima virusne timidin kinaze (TK) i DNA polimeraze. Mutacije u genu virusnog TK mogu dovesti do potpunog gubitka TK aktivnosti (TK negativan), smanjene razine TK aktivnosti (TK djelomičan) ili promjene u sposobnosti virusnog TK da fosforilira lijek bez ekvivalentnog gubitka sposobnosti fosforilacije timidina (TK promijenjen). Medijane EC50 vrijednosti uočene u testu smanjenja plaka s HSV-1, HSV-2 i VZV-om otpornim na penciklovir bile su 69 µM (raspon od 14 do 115 µM, n=6), 46 µM (raspon od 4 do više od 395 µM, n=9) i 92 µM (raspon od 51 do 148 µM, n=4). Mogućnost virusne rezistencije na penciklovir treba uzeti u obzir kod pacijenata koji ne reagiraju ili imaju ponavljajuće oslobađanje virusa tijekom terapije.

**Križna otpornost:** Križna otpornost uočena je među inhibitorima HSV DNA polimeraze. Najčešće susrećući mutanti otporni na aciklovir koji su TK negativni također su otporni na penciklovir.

### 13 NEKLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

#### 13.1 Kancerogeneza, mutagenaza, oštećenje plodnosti Kancerogeneza:

**Dvogodišnja istraživanja kancerogenosti prehrane s famciklovirom** provedena su na štakorima i miševima. Povećanje incidencije adenokarcinoma dojke (čestog tumora u životinja ovog soja) uočeno je kod ženki štakora koje su primale visoku dozu od 600 mg/kg/dan (1,1 do 4,5x više od ljudske sistemske izloženosti pri preporučenoj ukupnoj dnevnoj oralnoj dozi u rasponu između 500 mg i 2000 mg, na temelju usporedbe površine ispod krivulje koncentracije u plazmi [24-satna AUC] za penciklovir). Nije zabilježeno povećanje incidencije tumora kod mužjaka štakora liječenih dozama do 240 mg/kg/dan (0,7 do 2,7x više od ljudske AUC), niti kod mužjaka i ženki miševa u dozama do 600 mg/kg/dan (0,3 do 1,2x više od ljudske AUC).

**Mutagenaza:** Famciklovir i penciklovir (aktivni metabolit famciklovira) testirani su na genotoksični potencijal u nizu in vitro i in vivo testova. Famciklovir i penciklovir bili su negativni u in vitro testovima na genske mutacije u bakterijama (*S. typhimurium* i *E. coli*) i neplaniranu sintezu DNA u stanicama sisavaca HeLa 83 (u dozama do 10 000 odnosno 5 000 mcg/pločica). Famciklovir je također bio negativan u testu mišjeg limfoma L5178Y (5000 mcg/mL), in vivo testu mikronukleusa miša (4800 mg/kg) i studiji dominantne letalne smrti štakora (5000 mg/kg). Famciklovir je inducirao povećanje poliploidije u ljudskim limfocitima in vitro u odsutnosti kromosomskih oštećenja (1200 mcg/mL).

Penciklovir je bio pozitivan u testu L5178Y mišjeg limfoma na genske mutacije/kromosomske aberacije, sa i bez metaboličke aktivacije (1000 mcg/mL). U ljudskim limfocitima, penciklovir je uzrokovao kromosomske aberacije u odsutnosti metaboličke aktivacije (250 mcg/mL). Penciklovir je uzrokovao povećanu učestalost mikronukleusa u koštanoj srži miša in vivo kada se primjenjuje intravenski u dozama vrlo toksičnim za koštano srž (500 mg/kg), ali ne i kada se primjenjuje oralno.

**Oštećenje plodnosti:** Testikularna toksičnost uočena je kod štakora, miševa i pasa nakon ponovljene primjene famciklovira ili penciklovira. Promjene na testisima uključivale su atrofiju sjemenskih tubula, smanjenje broja spermija i/ili povećanu učestalost spermija s abnormalnom morfologijom ili smanjenom pokretljivošću. Stupanj toksičnosti za mušku reprodukciju bio je povezan s dozom i trajanjem izloženosti. Kod mužjaka štakora uočena je smanjena plodnost nakon 10 tjedana doziranja od 500 mg/kg/dan (1,4 do 5,7x AUC kod ljudi). Razina bez uočljivog učinka za toksičnost sperme i testisa kod štakora nakon kronične primjene (26 tjedana) bila je 50 mg/kg/dan (0,15 do 0,6x sistemska izloženost kod ljudi na temelju usporedbi AUC). Testikularna toksičnost uočena je nakon kronične primjene miševima (104 tjedna) i psima (26 tjedana) u dozama od 600 mg/kg/dan (0,3 do 1,2x AUC kod ljudi) odnosno 150 mg/kg/dan (1,3 do 5,1x AUC kod ljudi).

Famciklovir nije imao utjecaja na opću reproduktivnu sposobnost ili plodnost ženki štakora u dozama do 1000 mg/kg/dan (2,7 do 10,8x AUC kod ljudi).

Dva placebo kontrolirana ispitivanja na ukupno 130 inače zdravih muškaraca s normalnim profilom sperme tijekom 8-tjednog početnog razdoblja i rekurentnim genitalnim herpesom koji su primali oralnu terapiju FAMVIR-om (250 mg dva puta dnevno) (n=66) ili placebo (n=64) tijekom 18 tjedana nisu pokazala značajne učinke na broj, pokretljivost ili morfologiju spermija tijekom liječenja ili tijekom 8-tjednog praćenja.

## 14 KLINIČKIH STUDIJA

## 14.1 Herpes labialis (hladne rane)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je na 701 imunokompetentnoj odrasloj osobi s rekurentnim herpes labialisom. Pacijenti su sami započeli terapiju unutar 1 sata od prve pojave znakova ili simptoma rekurentne epizode herpes labialisa s FAMVIR-om 1500 mg kao jednokratnom dozom (n=227), FAMVIR-om 750 mg dva puta dnevno (n=220) ili placebo (n=254) tijekom 1 dana. Medijan vremena do zacjeljivanja među pacijentima s neprekinutim lezijama (koje napreduju izvan stadija papule) bio je 4,4 dana u skupini koja je primala jednokratnu dozu FAMVIR-a 1500 mg (n=152) u usporedbi sa 6,2 dana u skupini koja je primala placebo (n=168). Medijan razlike u vremenu do zacjeljivanja između skupine koja je primala placebo i skupine koja je primala FAMVIR 1500 mg bio je 1,3 dana (95% CI: 0,6–2,0). Nisu uočene razlike u udjelu pacijenata s prekinutim lezijama (koje nisu napredovale dalje od stadija papule) između pacijenata koji su primali FAMVIR ili placebo: 33% za jednokratnu dozu FAMVIR-a od 1500 mg i 34% za placebo. Medijan vremena do gubitka boli i osjetljivosti bio je 1,7 dana u bolesnika liječenih jednokratnom dozom FAMVIR-a od 1500 mg u odnosu na 2,9 dana u bolesnika koji su primali placebo.

## 14.2 Genitalni herpes

**Recidivne epizode:** Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je na 329 imunokompetentnih odraslih osoba s rekurentnim genitalnim herpesom. Pacijenti su sami započeli terapiju unutar 6 sati od prvog znaka ili simptoma rekurentne epizode genitalnog herpesa s FAMVIR-om 1000 mg dva puta dnevno (n=163) ili placebo (n=166) tijekom 1 dana. Medijan vremena do zacjeljivanja među pacijentima s neprekinutim lezijama (koje napreduju izvan stadija papule) bio je 4,3 dana kod pacijenata liječenih FAMVIR-om (n=125) u usporedbi sa 6,1 danom kod pacijenata koji su primali placebo (n=145). Medijan razlike u vremenu do zacjeljivanja između skupine koja je primala placebo i skupine koja je primala FAMVIR bio je 1,2 dana (95% CI: 0,5 do 2,0). Dvadeset tri posto pacijenata liječenih FAMVIR-om imalo je prekinute lezije (bez razvoja lezija izvan eritema) u odnosu na 13% kod pacijenata koji su primali placebo. Medijan vremena do nestanka svih simptoma (npr. trnaca, svrbeža, peckanja, boli ili osjetljivosti) bio je 3,3 dana u bolesnika liječenih FAMVIR-om u odnosu na 5,4 dana u bolesnika koji su primali placebo.

Randomizirano (2:1), dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je na 304 imunokompetentna odrasla crnca i Afroamerikanca s rekurentnim genitalnim herpesom. Pacijenti su sami započeli terapiju unutar 6 sati od prvog znaka ili simptoma rekurentne epizode genitalnog herpesa s FAMVIR-om 1000 mg dva puta dnevno (n=206) ili placebo (n=98) tijekom 1 dana. Medijan vremena do zacjeljivanja među pacijentima s neabortiranim lezijama bio je 5,4 dana kod pacijenata liječenih FAMVIR-om (n=152) u usporedbi s 4,8 dana kod pacijenata liječenih placebo (n=78). Medijan razlike u vremenu do zacjeljivanja između skupine koja je primala placebo i skupine liječene FAMVIR-om bio je -0,26 dana (95% CI: -0,98 do 0,40).

**Supresivna terapija:** Dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, 12-mjesečna ispitivanja provedena su na 934 imunokompetentne odrasle osobe s anamnezom 6 ili više recidiva epizoda genitalnog herpesa godišnje. Usporedbe su uključivale FAMVIR 125 mg tri puta dnevno, 250 mg dva puta dnevno, 250 mg tri puta dnevno i placebo. Nakon 12 mjeseci, 60% do 65% pacijenata još je uvijek primalo FAMVIR, a 25% placebo. Stope recidiva nakon 6 i 12 mjeseci kod pacijenata liječenih dozom od 250 mg dva puta dnevno prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6: Stope recidiva nakon 6 i 12 mjeseci kod odraslih s recidivirajućim genitalnim herpesom na supresivnoj terapiji

	Stope recidiva sa 6 mjeseci		Stope recidiva u 12 mjeseci	
	FAMVIR 250 mg dva puta dnevno (n=236)	Placebo (n=233)	FAMVIR 250 mg dva puta dnevno (n=236)	Placebo (n=233)
Bez recidiva	39%	10%	29%	6%
Recidiv <sup>†</sup>	47%	74%	53%	78%
Izgubljeno za praćenje <sup>‡</sup>	14%	16%	17%	16%

<sup>†</sup>Na temelju podataka koje su prijavili pacijenti; nije nužno potvrđeno od strane liječnika.

<sup>‡</sup>Pacijenti bez recidiva u vrijeme posljednjeg kontakta prije prekida liječenja.

Pacijenti liječeni FAMVIR-om imali su približno jednu petinu medijana broja recidiva u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo. Veće doze FAMVIR-a nisu bile povezane s povećanjem učinkovitosti.

## 14.3 Recidivirajućí orolabijalni ili genitalni herpes u HIV-om zaraženih pacijenata

Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje usporedilo je famciklovir 500 mg dva puta dnevno tijekom 7 dana (n=150) s oralnim aciklovirom 400 mg 5 puta dnevno tijekom 7 dana (n=143) kod HIV-om zaraženih pacijenata s rekurentnim orolabijalnim ili genitalnim herpesom liječenim unutar 48 sati od pojave lezije. Otprilike 40% pacijenata imalo je CD4 tumor. <sup>+</sup> broj ispod 200 stanica/mm<sup>3</sup>, 54% pacijenata imalo je anogenitalni

lezije, a 35% je imalo orolabijalne lezije. Terapija famciklovirom bila je usporediva s oralnim aciklovirom u smanjenju stvaranja novih lezija i vremenu potrebnom za potpuno zacjeljivanje.

#### 14.4 Herpes zoster (herpes zoster)

Dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja, jedno placebom kontrolirano i jedno aktivno kontrolirano, provedena su na 964 imunokompetentne odrasle osobe s nekomplikiranim herpes zosterom. Liječenje je započeto unutar 72 sata od pojave prve lezije i nastavljeno je 7 dana.

U placebom kontroliranom ispitivanju, 419 pacijenata liječeno je ili FAMVIR-om 500 mg tri puta dnevno (n=138), FAMVIR-om 750 mg tri puta dnevno (n=135) ili placebom (n=146). Medijan vremena do potpunog stvaranja kraste bio je 5 dana kod pacijenata liječenih FAMVIR-om 500 mg u usporedbi sa 7 dana kod pacijenata koji su primali placebo. Vrijeme do potpunog stvaranja kraste, gubitka vezikula, gubitka ulkusa i gubitka kraste bilo je kraće kod pacijenata liječenih FAMVIR-om 500 mg nego kod pacijenata koji su primali placebo u ukupnoj populaciji ispitivanja. Učinci FAMVIR-a bili su veći kada je terapija započeta unutar 48 sati od pojave osipa; također su bili izraženiji kod pacijenata u dobi od 50 godina ili starijih. Među 65,2% pacijenata s najmanje 1 pozitivnom virusnom kulturom, pacijenti liječeni FAMVIR-om imali su kraće medijan trajanja izlučivanja virusa od pacijenata koji su primali placebo (1 dan odnosno 2 dana).

Nije bilo ukupnih razlika u trajanju boli prije zacjeljivanja osipa između skupina liječenih FAMVIR-om i skupina koje su primale placebo. Osim toga, nije bilo razlike u učestalosti boli nakon zacjeljivanja osipa (postherpetična neuralgija) između skupina liječenja. Kod 186 pacijenata (44,4% ukupne populacije u ispitivanju) koji su razvili postherpetičnu neuralgiju, medijan trajanja postherpetične neuralgije bio je kraći u bolesnika liječenih FAMVIR-om 500 mg nego u onih liječenih placebom (63 dana odnosno 119 dana). Nije dokazana dodatna učinkovitost s većom dozom FAMVIR-a.

U aktivno kontroliranom ispitivanju, 545 pacijenata liječeno je s 1 od 3 doze FAMVIR-a tri puta dnevno ili aciklovirom 800 mg pet puta dnevno. Vrijeme do potpunog stvaranja kraste lezije i vrijeme do nestanka akutne boli bili su usporedivi za sve skupine i nije bilo statistički značajnih razlika u vremenu do nestanka postherpetične neuralgije između skupina liječenih FAMVIR-om i aciklovirom.

#### 16 NAČIN ISPORUKE/SKLADIŠTENJE I RUKOVANJE

FAMVIR tablete se isporučuju kao filmom obložene tablete kako slijedi: 125 mg u bočicama od 30; 250 mg u bočicama od 30; 500 mg u bočicama od 30 i pojedinačna pakiranja od 50 (namijenjena samo za institucionalnu uporabu).

- FAMVIR tableta od 125 mg:

Bijele, okrugle filmom obložene, bikonveksne, zakošenih rubova, s utisnutim natpisom "FAMVIR" s jedne strane i "125" s druge strane. 125 mg 30 tableta..... NDC 0078-0366-15

- FAMVIR tableta od 250 mg:

Bijele, okrugle filmom obložene, bikonveksne, zakošenih rubova, s utisnutim natpisom "FAMVIR" s jedne strane i "250" s druge strane. 250 mg 30 tableta..... NDC 0078-0367-15

- FAMVIR 500 mg tableta: Bijela,

ovalna filmom obložena, bikonveksna, s utisnutim natpisom "FAMVIR" s jedne strane i "500" s druge strane. 500 mg 30 tableta..... NDC 0078-0368-15 500 mg SUP 50

tableta..... NDC 0078-0368-64

Čuvati na 25°C (77°F); dopuštena su odstupanja od 15°C do 30°C (59°F do 86°F) [vidjeti USP kontroliranu sobnu temperaturu].

#### 17 INFORMACIJE O SAVJETOVANJU PACIJENTA

Savjetujte pacijentu da pročita upute za pacijenta koje je odobrila FDA (Informacije za pacijenta).

Nema dokaza da će FAMVIR utjecati na sposobnost pacijenta da vozi ili upravlja strojevima. Međutim, pacijenti koji osjete vrtoglavicu, pospanost, zbunjenost ili druge poremećaje središnjeg živčanog sustava tijekom uzimanja FAMVIR-a trebaju se suzdržati od vožnje ili upravljanja strojevima.

Budući da FAMVIR sadrži laktozu (tablete FAMVIR-a od 125 mg, 250 mg i 500 mg sadrže 26,9 mg, 53,7 mg odnosno 107,4 mg laktoze), bolesnicima s rijetkim nasljednim problemima intolerancije na galaktozu, teškim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze treba savjetovati da se prije uzimanja FAMVIR-a posavjetuju sa svojim liječnikom.

#### Herpes labialis (hladne rane)

Pacijentima treba savjetovati da započnu liječenje čim se pojave prvi znakovi ili simptomi ponovne pojave herpesa (npr. trnci, svrbež, peckanje, bol ili lezija). Pacijentima treba savjetovati da liječenje herpesa ne smije biti dulje od 1 doze.

Pacijente treba obavijestiti da FAMVIR nije lijek za herpes.

#### Genitalni herpes

Pacijente treba obavijestiti da FAMVIR nije lijek za genitalni herpes. Nema podataka koji procjenjuju hoće li FAMVIR spriječiti prijenos infekcije na druge. Budući da je genitalni herpes spolno prenosiva bolest, pacijenti trebaju izbjegavati kontakt s lezijama ili spolni odnos kada su prisutne lezije i/ili simptomi kako bi izbjegli zarazu partnera. Genitalni herpes se često prenosi u odsutnosti simptoma asimptomatskim izlučivanjem virusa. Stoga pacijentima treba savjetovati da koriste sigurnije seksualne prakse.

Ako je indicirana epizodna terapija za rekurentni genitalni herpes, pacijentima treba savjetovati da započnu terapiju pri prvom znaku ili simptomu epizode.

Nema podataka o sigurnosti ili učinkovitosti kronične supresivne terapije dulje od 1 godine.

#### Herpes zoster (šindre)

Nema podataka o liječenju započetom više od 72 sata nakon pojave herpes zoster osipa. Pacijentima treba savjetovati da započnu liječenje što je prije moguće nakon dijagnoze herpes zostera.

T2016-77

Rujan 2016.

## INFORMACIJE ZA PACIJENTE

### FAMVIR® (Fam'-veer)

(famciklovir)

#### Tablete

Pročitajte ove informacije za pacijente prije nego što počnete uzimati FAMVIR i svaki put kada dobijete novu dozu. Moguće su nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s vašim liječnikom o vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

#### Što je FAMVIR?

FAMVIR je antivirusni lijek na recept koji se koristi za:

liječenje herpesa (mjehurića na vrućici) u zdravih odraslih osoba • liječenje genitalnog herpesa u zdravih odraslih osoba

• smanjiti broj izbijanja genitalnog herpesa kod zdravih odraslih osoba • liječiti

izbijanja lezija herpes simpleksa u ili oko usta, genitalija i analnog područja kod osoba zaraženih HIV-om • liječiti herpes zoster (herpes zoster) kod odraslih s normalnim imunološkim sustavom

Nije poznato je li FAMVIR siguran i učinkovit kod djece mlađe od 18 godina.

FAMVIR nije lijek za herpes. Nije poznato može li FAMVIR zaustaviti širenje herpesa na druge. Ako ste spolno aktivni, možete prenijeti herpes na svog partnera čak i ako uzimate FAMVIR. Herpes se može prenijeti čak i ako nemate aktivne simptome. Trebali biste nastaviti prakticirati sigurniji seks kako biste smanjili vjerojatnost širenja genitalnog herpesa na druge. Nemojte imati spolni kontakt s partnerom tijekom izbijanja genitalnog herpesa ili ako imate bilo kakve simptome genitalnog herpesa. Koristite kondom od lateksa ili poliuretana kada imate spolni kontakt. Za više informacija o sigurnijim seksualnim praksama obratite se svom liječniku.

#### Tko ne bi trebao uzimati FAMVIR?

Nemojte uzimati FAMVIR ako ste alergični na bilo koji od njegovih sastojaka ili na Denavir® (penciklovir kremu). Potpuni popis sastojaka FAMVIR-a nalazi se na kraju ove upute za pacijente.

#### Što trebam reći svom liječniku prije uzimanja FAMVIR-a?

Prije nego što počnete uzimati FAMVIR, obavijestite svog liječnika ako:

- imate problema s bubrezima ili jetrom

imate rijedak genetski problem s intolerancijom na galaktozu, teškim nedostatkom laktaze ili ne apsorbirate glukozu-galaktozu (malapsorpcija)

• trudni ste ili planirate trudnoću. Nije poznato hoće li FAMVIR naštetiti vašoj nerođenoj bebi • Prijavlivanje izloženosti u trudnoći: Novartis Pharmaceuticals Corporation prikuplja izvješća o trudnoći koja se prijavljuju na dobrovoljnoj osnovi. U slučaju trudnoće, razgovarajte sa svojim liječnikom o prijavljivanju trudnoće. • dojite ili planirate dobiti Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove na

recept i bez recepta, vitamine i biljne dodatke prehrani. Posebno obavijestite svog liječnika ako uzimate: bilo koje druge lijekove i proizvode koje koristite za liječenje herpesa • probenecid (Probalan)

Znajte koje lijekove uzimate. Imajte popis lijekova sa sobom kako biste ga pokazali svom liječniku i ljekarniku svaki put kada dobijete novi lijek.

#### Kako trebam uzimati FAMVIR?

• Uzimajte FAMVIR točno onako kako vam je propisano. • Vaš liječnik će vam reći koliko FAMVIR-a trebate uzeti i kada ih trebate uzimati. Vaša doza FAMVIR-a i koliko često ga uzimate mogu se razlikovati ovisno o vašem stanju.

• FAMVIR se može uzimati s hranom ili bez nje.

• Važno je da uzmete cijeli lijek kako je propisano, čak i ako se počnete osjećati bolje. • Vaši simptomi mogu se nastaviti čak i nakon što završite s uzimanjem cijelog FAMVIR-a. To ne znači da vam je potrebno više

lijek, budući da ste već završili cijeli ciklus FAMVIR-a i on će nastaviti djelovati u vašem tijelu. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o svom stanju i liječenju.

Koje su moguće nuspojave FAMVIR-a?

Najčešće nuspojave FAMVIR-a uključuju:

- glavobolja
- mučnina

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvu nuspojavu koja vas smeta ili koja ne prolazi.

Ovo nisu sve moguće nuspojave FAMVIR-a. Za više informacija obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Za savjet o nuspojavama nazovite svog liječnika. Nuspojave možete prijaviti FDA-i na broj 1-800-FDA-1088.

Kako trebam čuvati FAMVIR? • Čuvajte FAMVIR

na sobnoj temperaturi između 15 °C i 30 °C.

FAMVIR i sve lijekove držite izvan dohvata djece.

Opće informacije o FAMVIRU

Lijekovi se ponekad propisuju za svrhe koje nisu navedene u uputama za pacijente. Nemojte koristiti FAMVIR za stanje za koje nije propisan.

Nemojte davati FAMVIR drugim ljudima, čak i ako imaju iste simptome kao i vi. Može im naštetiti.

Ovaj letak sažima najvažnije informacije o FAMVIRU. Ako želite više informacija, razgovarajte sa svojim liječnikom. Vaš liječnik ili ljekarnik mogu vam dati informacije o FAMVIRU koje su namijenjene zdravstvenim djelatnicima. Za više informacija posjetite [www.FAMVIR.com](http://www.FAMVIR.com) ili nazovite 1-888-669-6682.

Koji su sastojci u FAMVIRU?

Aktivni sastojak: famciklovir Neaktivni

sastojci: hidroksipropil celuloza, hidroksipropil metilceluloza, laktoza, magnezijev stearat, polietilen glikoli, natrijev škrob glikolat i titanijev dioksid

Distribuirao:

Novartis Pharmaceuticals Corporation

Istočni Hanover, New Jersey 07936

©Novartis

T2016-77/T2016-78

Rujan 2016./rujan 2016.