

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ФАМВІР®
(FAMVIR®)

Склад:

діюча речовина: famciclovir;

1 таблетка 125 мг містить 125 мг фамцикловіру;

1 таблетка 250 мг містить 250 мг фамцикловіру;

1 таблетка 500 мг містить 500 мг фамцикловіру;

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза, лактоза безводна, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 4000, поліетиленгліколь 6000 (таблетки 500 мг не містять лактозу безводну).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди та нуклеотиди. Фамцикловір. Код АТС J05A B09.

Клінічні характеристики.**Показання.**

- Гострий оперізувальний лишай, включаючи оперізувальний лишай з очною локалізацією та зменшення тривалості супутньої постгерпетичної невралгії (ПГН);
- невідкладне лікування перших проявів та рецидивів інфекційного генітального герпесу та для супресії рецидивів генітального герпесу;
- рецидиви лабіального герпесу (герпетична гарячка);
- простий герпес та оперізувальний лишай у хворих з порушенням імунної функції.

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до фамцикловіру чи інших компонентів препарату, а також гіперчутливість до пенцикловіру.

Спосіб застосування та дози.

Оскільки системна біодоступність (AUC) пенцикловіру не змінювалася, коли фамцикловір приймався разом з їжею, фамцикловір можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Оперізувальний лишай в дорослих з непошкодженим імунітетом

Для лікування гострого оперізувального лишая по 250 мг 3 рази на день або 500 мг 2 рази на день протягом 7 днів. Для лікування оперізувального лишая з очними ускладненнями – 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів. Лікування дає кращі результати, якщо воно розпочате відразу після появи висипу. Для зменшення тривалості та виникнення постгерпетичної невралгії – по 250 мг – 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів.

Оперізувальний лишай у дорослих із порушеною імунною системою

По 500 мг 3 рази на день протягом 10 днів. Почати лікування рекомендується відразу після появи висипу.

Простий герпес у дорослих з непошкодженою імунною системою***перший прояв генітального герпесу***

По 250 мг 3 рази на день протягом 5 днів. Почати лікування рекомендується відразу після прояву порушення.

рецидив генітального герпесу

По 1000 мг 2 рази на день протягом 1 дня або по 125 мг 2 рази на день протягом 5 днів. Почати

лікування рекомендується в продромальному періоді чи відразу після прояву порушень.

Простий герпес у дорослих із порушеною імунною системою

По 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів. Почати лікування рекомендується відразу після появи висипу.

Рецидивуючий генітальний герпес

По 250 мг 2 рази на день. Тривалість лікування залежить від тяжкості перебігу захворювання. Терапію необхідно повторити через 12 місяців відповідно з можливими змінами, що спостерігаються під час хвороби. Доза 500 мг 2 рази на день виявилась ефективною для хворих на СНІД.

Дозування для хворих з порушеною функцією нирок

Так як зниження кліренсу пенцикловіру пов'язане з порушенням функції нирок, відповідно до зміни кліренсу креатиніну, особливу увагу необхідно звернути на дозування для хворих з порушеною функцією нирок.

Рекомендується така схема дозування:

Оперізувальний лишай у хворих з нормально функціонуючою імунною системою та хворих з порушеною імунною системою

Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Дозування
40	250/500 мг 3 рази на день чи 500 мг 2 рази на день протягом 7 чи 10 днів
30 - 39	250 мг 3 рази на день чи 250 мг 2 рази на день протягом 7 чи 10 днів
10 - 29	125 мг 3 рази на день чи 125 мг 2 рази на день протягом 7 чи 10 днів

7 днів - для пацієнтів з нормальним імунітетом, 10 днів – для хворих з порушеною імунною функцією

Перший прояв генітального герпесу

Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Дозування
30	250 мг 3 рази на день протягом 5 днів
10 - 29	125 мг 3 рази на день протягом 5 днів

Рецидив генітального герпесу

- термін лікування 1 день

Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Дозування
60	1000 мг 2 рази на день протягом 1 дня
40 - 59	500 мг 2 рази на день протягом 1 дня
20 - 39	500 мг одноразово
< 20	250 мг одноразово

- термін лікування 5 днів

Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Дозування
10	125 мг 2 рази на день протягом 5 днів

Рецидив лабіального герпесу (герпетична гарячка)

Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Дозування
60	1500 мг одноразово
40 - 59	750 мг одноразово
20 - 39	500 мг одноразово
< 20	250 мг одноразово

Простий герпес у хворих з порушеною імунною системою

Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Дозування
40	500 мг 2 рази на день протягом 7 днів
30 - 39	250 мг 2 рази на день протягом 7 днів
10 - 29	125 мг 2 рази на день протягом 7 днів

Рецидивуючий генітальний герпес

Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Дозування
30	250 мг 2 рази на день
10 - 29	125 мг 2 рази на день

Хворі з порушеною функцією нирок, що перебувають на гемодіалізі

4-годинний гемодіаліз призводить до зниження концентрації пенцикловіру в плазмі приблизно на 75 %, доза фамцикловіру повинна застосовуватися безпосередньо після діалізу. Для хворих з оперізувальним лишаєм рекомендована доза становить 250 мг. Хворим з рецидивуючим генітальним герпесом слід застосовувати фамцикловір або в дозі 250 мг одноразово після діалізу, або по 125 мг після кожного діалізу (багатоденний режим). Хворим з рецидивуючим лабіальним герпесом (герпетична гарячка) слід застосовувати фамцикловір одноразово в дозі 250 мг після діалізу.

Хворі з порушеною функцією печінки

Для хворих із печінковими порушеннями зміна дозування не потрібна.

Пацієнти літнього віку

Корекція дозування не потрібна, якщо нема порушень функції нирок.

Максимально переносима денна доза та тривалість лікування

Нормальна чутливість була відмічена у хворих із оперізувальним лишаєм, які приймали 750 мг 3 рази на день протягом 7 днів. Аналогічна чутливість була відмічена у хворих з генітальним герпесом, які застосовували до 750 мг 3 рази на день протягом 5 днів та до 500 мг 3 рази на день протягом 10 днів. Нормальна переносимість була виявлена в ході 2- та 12-місячних досліджень, в яких хворі з генітальним герпесом приймали дозу 250 мг 3 рази на день.

Аналогічна реакція була відмічена у хворих на оперізувальний лишай з порушеною імунною функцією, які приймали до 500 мг 3 рази на день протягом 10 днів та у хворих із простим герпесом з порушенням імунної функції, які приймали до 500 мг 2 рази на день протягом 7 днів та 500 мг 2 рази на день протягом 8 тижнів.

Побічні реакції.

Фамвір® взагалі добре переноситься пацієнтами. Є повідомлення про випадки головного болю та нудоти при клінічних дослідженнях. Вони в цілому були слабко чи помірно виражені в аналогічній ситуації і у хворих, які застосовували плацебо.

Нижче наведено і класифіковано за частотою побічні ефекти, які спостерігались у постмаркетинговий період: *дуже поширені* ($\geq 1/10$); *поширені* ($\geq 1/100, < 1/10$); *непоширені* ($\geq 1/1000, < 1/100$); *рідко поширені* ($\geq 1/10000, < 1/1000$), *дуже рідко поширені* ($< 1/10000$), включаючи поодинокі випадки.

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи: дуже рідко поширені – тромбоцитопенія.

Психічні розлади: рідко поширені – сплутаність свідомості (переважно у пацієнтів літнього віку); дуже

рідко поширені – галюцинації.

Порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС): рідко поширені – головний біль; дуже рідко поширені – запаморочення, сонливість (переважно у пацієнтів літнього віку).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: рідко поширені – нудота; дуже рідко поширені – блювання.

Гепатобілярні порушення: дуже рідко поширені – холестатична жовтяниця, змінені показники функціонального стану печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже рідко поширені – висип, свербіж, кропив'янка, тяжкі алергічні реакції (наприклад, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз).

Фамцикловір також добре переноситься хворими з порушеною імунною функцією.

Передозування. Дані про передозування фамцикловіру обмежені. Повідомлення про випадкові гострі передозування (10,5 г) обмежені. Тривале застосування (10 г на день протягом 2 років) фамцикловіру не спричиняло ускладнень. У випадку передозування необхідно застосовувати підтримуючу терапію. Описано поодинокі випадки гострої ниркової недостатності у хворих із захворюваннями нирок в анамнезі, для яких доза Фамвір® не була відповідно знижена. Концентрація препарату знижується приблизно на 75 % протягом 4-годинного гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Хоча дослідження на тваринах не показали наявності будь-яких ембріотоксичних чи тератогенних ефектів у Фамвір® чи пенцикловіру, безпека застосування фамцикловіру при вагітності не виявлена. Дослідження на щурах показали, що пенцикловір виділяється в грудне молоко самок-годувальниць, яким застосовували перорально Фамвір®. Невідомо, чи виділяється пенцикловір у грудне молоко жінки. Тому фамцикловір не можна застосовувати під час вагітності чи у період годування груддю, лише у разі, якщо очікувана користь від лікування для матері перевищує можливий ризик для плода.

Діти.

Ефективність та безпечність фамцикловіру у дітей не вивчалися. Тому дітям до 18 років не застосовують фамцикловір.

Особливості застосування. Особливу увагу необхідно звернути на хворих з порушеною функцією нирок, яким необхідна корекція дозування (див. розділи “Спосіб застосування та дози” та “Передозування”). Для хворих з порушеною функцією печінки чи хворих літнього віку з нормальною функцією нирок нема особливих вказівок при застосуванні фамцикловіру. Застосування фамцикловіру при тяжких декомпенсованих захворюваннях печінки не вивчалось.

Генітальний герпес - хвороба, яка передається статевим шляхом. Ризик передачі збільшується у гострій фазі захворювання. Пацієнтам необхідно уникати статевих актів за наявності симптомів, навіть якщо антивірусна терапія вже розпочата. У процесі супресивної терапії антивірусними засобами частота виділення вірусу суттєво знижується. Однак ризик передачі залишається теоретично можливим, тому хворі повинні застосувати відповідні засоби контрацепції.

Таблетки Фамвір® 125 мг, 250 мг та 500 мг містять лактозу (26,9 мг, 53,7 мг та 107,4 мг відповідно). Пацієнтам з рідкісною спадковою толерантністю до галактози, а саме: з гострим дефіцитом лактази або з мальабсорбцією глюкози-галактози, не слід приймати Фамвір®.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Дані про порушення здатності хворих керувати автотранспортом і працювати з механізмами під

впливом Фамвір® відсутні. Однак пацієнти, у яких спостерігаються запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості чи інші розлади з боку центральної нервової системи під час застосування Фамвір®, повинні утримуватися від керування автотранспортом чи роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських препаратів на фамцикловір

Пробенацид та інші лікарські засоби, що впливають на фізіологію нирок, можуть змінювати рівень пенцикловіру (активний метаболіт фамцикловіру) в плазмі.

Не відмічено жодних клінічно значущих змін у фармакокінетиці пенцикловіру після застосування одноразової дози 500 мг фамцикловіру після попереднього лікування багаторазовими дозами алопуринолу, циметидину, теофіліну, зидовудину чи прометазину або після прийому невдовзі після застосування антацидів (гідроксиду магнію та гідроксиду алюмінію), або при одночасному застосуванні з емтрицитабіном. Не спостерігалось жодного клінічно значущого впливу на фармакокінетику пенцикловіру після багаторазового (три рази на день) застосування фамцикловіру (500мг) з багаторазовими дозами дигоксину.

Трансформування неактивного метаболіту 6-дезокспенцикловіру до пенцикловіру каталізується альдегідоксидазою. Потенційно може мати місце взаємодія з іншими ліками, що метаболізуються цим ферментом та/або пригнічуються цим ферментом. Клінічні дослідження взаємодії фамцикловіру з циметидином та прометазиним, інгібіторами альдегідоксидази *in vitro* не показали значущого впливу на утворення пенцикловіру. Однак ралоксифен, потужніший інгібітор альдегідоксидази, може впливати на утворення пенцикловіру.

Вплив фамцикловіру на інші лікарські препарати

Фармакокінетика дигоксину не змінювалась при одночасному застосуванні одноразової чи багаторазових (три рази на день) доз фамцикловіру (500 мг). Не спостерігалось жодного клінічно значущого впливу на фармакокінетику зидовудину, його метаболітів – зидовудинглюкуроніду або емтрицитабіну після одноразової пероральної дози в 500 мг фамцикловіру при одночасному застосуванні із зидовудином чи емтрицитабіном.

Хоча фамцикловір є лише слабким інгібітором альдегідоксидази *in vitro*, взаємодія з ліками, що метаболізуються альдегідоксидазою, потенційно може мати місце. У ході доклінічних досліджень не виявлено можливості індукції цитохрому P₄₅₀ та пригнічення CYP3A4.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фамцикловір швидко перетворюється *in vivo* в пенцикловір, який демонструє *in vitro* наявність протівірусної активності відносно вірусів простого герпесу (типу 1 і 2), вірусу вітряної віспи, вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу.

Антивірусний ефект перорально прийнятого фамцикловіру спостерігався на різних моделях у тварин. У клітинах, які інфіковані вірусом, пенцикловір швидко та ефективно перетворюється в трифосфат (цей процес проходить опосередковано через вірус-індуковану тимідинкіназу). Цей трифосфат міститься в інфікованих клітинах понад 12 годин та пригнічує реплікацію вірусної ДНК. У неінфікованих клітинах під дією пенцикловіру концентрація пенцикловір-трифосфату ледь виявляється. Отже, вірогідність його токсичної дії на клітини ссавців надто низька і для неінфікованих клітин маловірогідні ушкодження терапевтичними концентраціями пенцикловіру.

Найпоширенішою формою резистентності до ацикловіру серед штамів вірусу простого герпесу є дефіцит синтезу ферменту тимідинкінази (ТК). У таких ТК-дефіцитних штамів спостерігається перехресна резистентність і до пенцикловіру, і до ацикловіру. Однак була показана активність пенцикловіру відносно нещодавно виділених ацикловір-резистентних штамів вірусу простого герпесу з ушкодженою ДНК-полімеразою.

У досліджах щодо пригнічення рецидивів генітального герпесу, в яких хворих з непорушеною імунною

функцією лікували фамцикловіром 4 місяці, не виявлено резистентності до пенцикловіру при аналізі виділених культур у 71 хворого.

Результати досліджень пенцикловіру та фамцикловіру у хворих, включаючи дослідження лікування фамцикловіром до 4 місяців, показали низьку частоту виявлення пенцикловір-резистентних культур: 0,3 % з 981 загальної кількості тестованих культур та 0,19 % з 529 вірусних культур, виділених у хворих із порушеною імунною функцією.

Резистентні культури були виявлені перед початком лікування чи у групі плацебо, але не спостерігались під час чи після лікування фамцикловіром чи пенцикловіром.

Плацебо-дослідження, що контролюється, показало, що фамцикловір значно знижував тривалість постгерпетичної невралгії при застосуванні хворими на оперізувальний лишай.

У ході плацебо-контрольованих досліджень за участі хворих з імунодефіцитом при СНІДі виявлено, що фамцикловір у дозі 500 мг 2 рази на день значно знижував величину співвідношення кількості днів із проявами симптомів СНІДу до кількості безсимптомних днів.

У широкомасштабному клінічному дослідженні була показана ефективність та гарна переносимість фамцикловіру в лікуванні оперізувального лишая з очною локалізацією.

Фармакокінетика.

При пероральному застосуванні фамцикловір швидко та ефективно абсорбується та перетворюється на активну антивірусну сполуку пенцикловір. Біодоступність пенцикловіру після перорального застосування фамцикловіру становить 77 %. Середні величини концентрацій пенцикловіру у плазмі після перорального застосування фамцикловіру у дозах 125 мг, 250 мг та 500 мг становили відповідно 0,8 мкг/мл, 1,6 мкг/мл та 5,1 мкг/мл та відмічаються у середньому через 45 хв. після прийому дози. Криві концентрація в плазмі/час для пенцикловіру ідентичні при разовому та повторному (3 рази на день та 2 рази на день) дозуванні. Кінцевий термін напіврозпаду пенцикловіру після прийому як разової, так і повторних доз фамцикловіру становить близько 2 годин. Не відмічається кумуляція пенцикловіру після повторних доз фамцикловіру. Пенцикловір та його 6-діокси попередник слабо (20 %) зв'язуються з білками плазми.

Фамцикловір виділяється, головним чином, у вигляді пенцикловіру та його 6-діокси попередника, які екскретуються із сечею, при цьому незмінений фамцикловір у сечі не виявляється. Канальцева секреція сприяє нирковій елімінації сполуки.

Пацієнти з інфекцією оперізувального лишая

Неускладнена інфекція оперізувального лишая не впливає суттєво на фармакокінетику пенцикловіру, змінену після перорального застосування фамцикловіру. Кінцевий термін напіврозпаду пенцикловіру у пацієнтів з інфекцією оперізувального лишая був 2,8 години та 2,7 години відповідно після прийому разової і повторних доз фамцикловіру.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Видимий плазмовий кліренс, нирковий кліренс, константа швидкості елімінації пенцикловіру зменшувались лінійно зі зменшенням ниркової функції, як після разової, так і повторних доз. Корекція дозування потрібна для пацієнтів з нирковою недостатністю (див. „Спосіб застосування та дози”).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Хронічне захворювання печінки у стадії компенсації не впливало на ступінь системної біодоступності пенцикловіру після перорального застосування фамцикловіру. У хворих із захворюваннями печінки у стадії компенсації корекція дозування не потрібна (див. „Спосіб застосування та дози” та „Особливості застосування”). Фармакокінетика пенцикловіру не досліджувалась у пацієнтів з тяжкими декомпенсованими захворюваннями печінки.

Пацієнти літнього віку

Засновуючись на даних порівняльного перехресного дослідження, середня AUC пенцикловіру була приблизно на 40 % вище, а нирковий кліренс пенцикловіру приблизно на 20 % нижче після перорального прийому фамцикловіру у добровольців літнього віку (65 - 79 років) порівняно з

молодшими добровольцями. Ця різниця може бути спричинена відмінностями у нирковій функції між двома віковими групами. Корекція дозування залежно від віку не потрібна, якщо немає порушень функції нирок (див. „Спосіб застосування та дози”).

Стать

Спостерігались незначні відмінності у нирковому кліренсі пенцикловіру між жінками та чоловіками, що було пов'язано зі статевими відмінностями у нирковій функції. Корекція дозування залежно від статі не потрібна.

Доклінічні дані з безпеки.

Канцерогенність

В 2-річних дослідженнях не спостерігалось жодних змін при дозуванні 200 мг/кг на день. При максимально допустимій дозі 600 мг/кг на день у самок щурів спостерігався підвищений коефіцієнт захворювання на аденокарциному груді, типову пухлину для цього різновиду щурів. Не було виявлено впливу на коефіцієнт захворювання на неоплазію у самців щурів чи мишей обох статей.

Генотоксичність

Фамцикловір не виявив генотоксичності у *in vivo* та *in vitro* тестах, призначених для вияву генної мутації, хромосомних пошкоджень та пошкоджень ДНК. Пенцикловір, як і інші ліки цього класу, може спричинити хромосомні пошкодження, але не спричиняв генні мутації в системах бактеріальних клітин чи клітин ссавців, також не було даних щодо підвищення репарації ДНК *in vitro*.

Репродуктивна токсичність

Фамцикловір добре переноситься лабораторними тваринами. Як і при застосуванні інших ліків цього класу спостерігались дегенеративні зміни в тестикулярному епітелії.

Було виявлено, що фамцикловір не виявляє значного впливу на кількість, морфологію чи рухливість сперматозоїдів у чоловіків. Порушення фертильності спостерігалось у самців щурів при 500 мг/кг. Не спостерігалось впливу на фертильність у самок щурів, у яких застосовували фамцикловір.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 125 мг та 250 мг – білі, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі, зі скошеними краями, із написом “FAMVIR” або „FV” з одного боку та “125” чи “250” – з іншого боку;

таблетки 500 мг – білі, овальні таблетки вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі, зі скошеними краями, із написом “FAMVIR” або “FAMVIR 500” або „FV 500” з одного боку та “500” або без напису відповідно з іншого.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. Таблетки 125 мг № 10, 250 мг № 21 та 500 мг № 14, № 30, № 56.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фармасьютика С.А., Іспанія.

Місцезнаходження.

Барбера, Іспанія.