

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOSTEX 125 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Brivudin 125 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 37 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Konik kenarlı beyaz ila hafif grimsi beyaz arası iki düzlemli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde akut herpes zosterin erken dönem tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler, yedi gün boyunca her gün bir adet ZOSTEX almalıdır.

Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır, tercihen kütanöz belirtilerin (genellikle başlangıçta kızarıklık) ortaya çıkışından sonraki 72 saat içinde veya ilk vezikülden sonra, 48 saat içinde tedaviye başlanmalıdır. Tabletler her gün aynı zamanda alınmalıdır. 7 günlük tedavi dönemi sırasında belirtiler geçmezse veya kötüleşirse, hastanın doktora danışması tavsiye edilir. Ürün kısa dönem kullanım için endikedir.

Bu tedavi, genellikle yukarıda bahsedilen dozda (7 gün boyunca her gün günde bir tablet ZOSTEX) alındığında, 50 yaşın üzerindeki hastalarda, postherpetik ağrıların ortaya çıkması riskini de azaltmaktadır.

İlk tedavi döneminden sonra (7 gün), ikinci bir tedavi dönemi uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

İlaçla birlikte yiyecek alımı, brivudinin emilimini anlamlı bir şekilde etkilememektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek veya karaciğer bozukluklarının bir sonucu olarak, brivudinin sistemik etkisinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir; bu yüzden orta ile ağır karaciğer bozuklukları olan hastalarda olduğu kadar, orta ile ağır böbrek bozuklukları olan hastalarda da, herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (ayrıca bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

ZOSTEX'in güvenliliği ve etkililiği bu yaş grubu için belirlenmediğinden, 0-18 yaş arasındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda, doz ayarlamasının yapılmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ZOSTEX, etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Floropirimidinler ile kanser kemoterapisi

ZOSTEX, yakın zamanda, 5-fluorourasil (5-FU) içeren ilaçlarla kanser kemoterapisi almış veya halihazırda almakta olan ya da bu ilaçlarla tedavi olması planlanan (4 hafta içinde) hastalarda kontrendikedir. Bu durum, 5-FU içeren topikal preparatları ve 5-FU'nun ön ilaçları (örneğin kapesitabin, floksuridin, tegafur) ve bu etkin maddeleri veya diğer 5-fluoropirimidinleri içermekte olan kombinasyon ürünler için de geçerlidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda, 4.4, 4.5 ve 4.8).

Flusitosin ile antifungal tedavi

ZOSTEX; flusitosin, 5-Florourasil (5-FU)'in bir ön ilacı olduğu için, yakın zamanda flusitosin ile antifungal tedavi görmüş veya halihazırda görmekte olan hastalarda kontrendikedir.

Brivudin ile floropirimidinler (örn. kapesitabin, 5- fluorourasil, vb.) arasındaki etkileşim potansiyel olarak ölümcüldür.

Bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda

ZOSTEX, yakın zamanda kanser kemoterapisi veya bağışıklık sistemi inhibe edici tedavi görmüş olan ya da halihazırda bu tedavileri görmekte olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kontrendikedir.

Çocuklarda

ZOSTEX'in çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir ve dolayısıyla kullanımı endike değildir.

Gebelik ve laktasyon

ZOSTEX gebelikte ve emziren annelerde kontrendikedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZOSTEX yakın zamanda, 5-fluorourasil (5-FU) içeren ilaçlarla kanser kemoterapisi almış veya halihazırda almakta olan ya da bu ilaçlarla tedavi olması planlanan (4 hafta içinde) hastalarda **kullanılmamalıdır**. Bu durum, 5-FU içeren topikal preparatları ve 5-FU'nun ön ilaçları (örneğin kapesitabin, floksuridin, tegafur) ve bu etkin maddeleri veya diğer 5-fluoropirimidinleri içermekte olan kombinasyon ürünler için de geçerlidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4,4.5 ve 4.8).

ZOSTEX, yakın zamanda flusitosin (5-fluorourasil'in önölücü) ile antifungal tedavi görmüş veya halihazırda görmekte olan hastalarda kullanılmamalıdır.

ZOSTEX (brivudin) ile floropirimidinler (örn. kapesitabin, 5- fluorourasil,tegafur, flusitosin vb.) arasındaki etkileşim potansiyel olarak ölümcüldür. Bu ilaçların etkileşimi sonrası ölümlerin gerçekleşmiş olduğu rapor edilmiştir. ZOSTEX ile tedavinin sonlanmasından sonra floropirimidin (örn. kapesitabin, 5- fluorourasil,tegafur, flusitosin vb.) tedavisine başlamadan önce en az 4 hafta beklenmelidir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.3, 4.5 ve 4.8).

Son zamanlarda floropirimidin alan ya da almaya devam eden hastalara yanlışlıkla ZOSTEX uygulanması durumunda tüm ilaçlar kesilmeli ve floropirimidin ilaçların toksisitesini azaltacak etkili önlemler alınmalıdır. Hemen hastaneye yatış önerilir ve sistemik enfeksiyonlar ile dehidratasyonu önlemek için her türlü önlem alınmalıdır.

Eğer mümkünse, floropirimidin zehirlenmesine karşı uygun bir yöntem bulmak için en kısa sürede özel merkezlerle iletişime geçilmelidir. (bkz. Bölüm 4.3, 4.5 ve 4.8)

ZOSTEX, kütanöz belirtiler tam olarak ortaya çıkmış ise kullanılmamalıdır.

ZOSTEX hepatit gibi kronik karaciğer hastalıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Pazarlama sonrası veriler, önerilen 7 günlük tedavinin uzatılması durumunda hepatit gelişim riskinin arttığını göstermiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.8)

Bu ilaç laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Brivudin ve floroprimidinler (kapesitabin, 5-FU, tegafur, flusitozin) arasında klinik olarak önemli bir etkileşim olduğu (potansiyel ölümcül) tanımlanmıştır. (ayrıca bkz. Bölüm 4.3,4.4 ve 4.8).

Fluoropirimidin toksisitesinin artmasıyla sonuçlanan bu etkileşim potansiyel olarak ölümcüldür.

Brivudin, ana metaboliti olan bromovinil urasil (BVU) aracılığıyla, hem doğal nükleosit (örn. timidin) hem de 5-fluorourasil (5-FU) gibi pirimidin tabanlı ilaçların

(floropirimidinler) metabolizmalarını düzenleyen bir enzim olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD)'ı irreversibl olarak inhibe eder. Enzim inhibisyonunun bir sonucu olarak, floropirimidinlere aşırı maruziyet ve toksisite artışı meydana gelir.

Klinik deliller ZOSTEX'in terapötik kürünü (yedi gün, günde bir kez 125 mg) alan sağlıklı gönüllülerde, DPD enzim aktivitesinin tam fonksiyonel geri dönüşünün son dozdan 18 gün sonra gerçekleştiğini göstermektedir.

Brivudin, herhangi bir şekilde, yakın zamanda, 5-fluorourasil (5-FU) içeren ilaçlarla kanser kemoterapisi almış , 5-fluorourasil (5-FU) içeren topikal preparatları kullanmış olan, 5-fluorourasil (5-FU) ön ilaçlarını (örn. kapesitabin, tegafur) kullanmış olan, bu etkin maddeyi ya da diğer floropirimidinleri içeren kombine ürünleri kullanmış olan veya halihazırda bu ilaçları kullanmakta olan ya da bu ilaçlarla tedavi olması planlanan (4 hafta içinde) hastalarda kullanılmamalıdır.(ayrıca bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8).

ZOSTEX, flusitozin (bir 5-Fluorourasil ön ilacı) ile yakın zamanda anti-fungal tedavi görmüş veya halihazırda görmekte olan hastalara uygulanmamalıdır.

Brivudin ile tedavinin sonlandırılması ve kapesitabin veya flusitozin dahil diğer floropirimidin içeren ilaçlar ile tedaviye başlanmadan önce en az 4 haftalık bir ara olmalıdır.

Yakın zamanda floropirimidin almış veya halihazırda almakta olan hastalarda, **yanlışlıkla brivudin uygulanması durumunda** floropirimidin toksisitesini azaltmak için tüm ilaçlar kesilmeli ve etkili önlemler alınmalıdır. Hemen hastaneye yatış önerilir ve sistemik enfeksiyonlar ile dehidratasyonu önlemek için her türlü önlem alınmalıdır. Floropirimidin toksisitesine karşı mümkün olan en kısa sürede uygun bir eylem almak için zehirlenme için özel merkezlerle (eğer mümkünse) temasa geçilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8). Floropirimidin toksisite belirtileri arasında bulantı, kusma, diyare ve şiddetli olgularda stomatit, mukozit, toksik epidermal nekroliz, nötropeni ve kemik iliği depresyonu vardır.

Dopaminerjik ilaçlar ve/veya Parkinson hastalığı

Pazarlama sonrası deneyimler, brivudinin anti-parkinson dopaminerjik ilaçlarla olası etkileşiminin korea oluşumunu hızlandırdığını göstermiştir.

Diğer bilgiler

İlacın, karaciğer P450 enzim sistemini inhibe etmesi veya potansiyel indüksiyonu kanıtlanmamıştır.

Brivudinin yiyeceklerle alınması emilimi önemli derecede etkilememektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ZOSTEX hamile kalmayı planlayan kadınlarda önerilmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrolü yöntemlerini uygulamak zorundadırlar.

Eğer hasta tedavi sırasında hamile kalırsa, ZOSTEX kesilmelidir.

Gebelik dönemi

Brivudin, gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

ZOSTEX gebelik döneminde kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3)

Hayvan deneyleri herhangi bir embriyotoksik veya teratojenik etki göstermemiştir.

Fötotoksik etkiler sadece yüksek dozlarda görülmektedir. Ancak, ZOSTEX'in insan gebeliğindeki güvenliliği belirlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

ZOSTEX emziren annelerde kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3)

Hayvan deneyleri brivudin ve ana metaboliti bromovinilurasil (BVU)'in süte geçtiğini göstermiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Brivudin hayvanlardaki tüm üreme toksisitesi çalışmalarında test edilmiştir. Yüksek dozlarda bazı vakaların uygulama sonrasında kaybı ve yavruların viyabilitesinde azalmaya sebep olan maternal toksisite etkileri görülmüştür. Ancak önerilen terapötik dozda insan fertilitesi üzerine brivudinin etkisi saptanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZOSTEX'in araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili bir çalışma yoktur. Araba kullanırken, makinalarla çalışırken veya ayak basacak sağlam bir yer olmadan çalışırken bazı olgularda baş dönmesi ve uyku hali rapor edildiği dikkate alınmalıdır. (bkz. Bölüm 4.8)

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profil özeti

Brivudin, klinik çalışmalarda 3900'den fazla hasta üzerinde denenmiştir. En ciddi ancak seyrek olarak ortaya çıkan reaksiyon hepatittir. Bu reaksiyon aynı zamanda pazarlama sonrası izlem sırasında kaydedilmiştir.

İstenmeyen ilaç etkileri arasında bulunan tek yaygın reaksiyon bulantıdır (%2,1). Diğer en sık istenmeyen ilaç reaksiyonları (yaygın olmayan ve seyrek) sinir sistemi ve psikiyatri ile ilgili bozukluklardır. Brivudin'in aynı zamanda santral sinir sistemi üzerindeki etkisi, pazarlama sonrası izlem verilerinde de gözlenmiştir.

Deri ve subkütan doku bozuklukları bu ürünün klinik kullanımı ile ilişkilendirilmiştir, aynı zamanda pazarlama-sonrası izlem verilerinde de gözlenmiştir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonlarının rastlanma sıklığı ve tipinin, aynı sınıfa ait olan diğer nükleosit antiviral maddeler ile gerçekleştiği bilinenler ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

İstenmeyen reaksiyonların listesi

Vücut sistemleri tarafından brivudine karşı gelişen istenmeyen ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre listelenmektedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($> 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Granülositopeni, eozinofili, anemi, lenfositoz, monositoz

Seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik/ hipersensitivite reaksiyonları (periferik ödem ve dil, dudak, gözkapağı, larinks ve yüzde ödem; kaşıntı; döküntü; terlemede artış; öksürük; dispne; bronkokonstriksiyon)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, anksiyete bozukluğu

Seyrek: Halüsinasyon, konfüzyonel durum

Bilinmiyor: Deliryum, huzursuzluk, ruh halinde ani değişimler, depresif ruh hali

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik, baş dönmesi, uyku hali, parestezi

Seyrek: Disguzi, tremor

Bilinmiyor: Denge bozuklukları, senkop, psikomotor hiperaktivite

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon

Seyrek: Hipotansiyon

Bilinmiyor: Vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, diyare, dispepsi, abdominal ağrı, konstipasyon, flatulans

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Yağlı karaciğer, hepatik enzimlerde artma

Seyrek: Hepatit, kan bilirubin artışı
Bilinmiyor: Akut hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Sabit erüpsiyon, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk, influenza-benzeri hastalık (kırgınlık, ateş, ağrı, titreme)

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Brivudin fluoropirimidin sınıfı kemoterapötik ajanlarla etkileşebilir. Bu etkileşim, fluoropirimidinlerin toksisitesinde artışa neden olur ve potansiyel olarak ölümcüldür.(ayrıca bkz. Bölüm 4.3,4.4 ve 4.5).

Fluoropirimidin ilaçlarının toksisitesinin belirtileri bulantı, kusma, diyare ve ağır vakalarda stomatit, mukozit, toksik epidermal nekroliz, nötropeni ve kemik iliği depresyonudur (ayrıca bkz. Bölüm 4.3,4.4 ve 4.5).

Hepatotoksik etkiler hem klinik çalışmalarda hem de pazarlama-sonrası deneyimlerde ortaya çıkmıştır. Bu etkiler kolestatik veya sitolitik hepatit, kolestatik sarılık veya karaciğer enzimlerinin yükselmesini içerir. Birçok hepatit vakası 7 günlük tedavinin sonrasında 3. ve 28. gün arasında başlamıştır. Pazarlama-sonrası veriler önerilen 7 günlük tedavinin uzatılması durumunda hepatit riskinin arttığını göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Brivudin'in çocuklarda yapılmış çalışması yoktur ve endike değildir. Bundan dolayı çocuklardaki güvenlik profili bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

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

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

ZOSTEX ile akut aşırı doz vakası bildirilmemiştir. Doz aşımı halinde uygun şekilde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviraller, Reverz transkriptaz inhibitörleri dışındaki nükleozid ve nükleotidler
ATC kodu: J05AB15

ZOSTEX'in etkin maddesi olan brivudin, varisella zoster virüsünün (VZV) replikasyonunu inhibe eden en güçlü nükleosit analoglardan biridir. Özellikle VZV klinik suşları bu maddeye karşı hassastır. Virüs ile enfekte olan hücrelerde, brivudin bir seri sıralı fosforilasyon geçirir ve viral replikasyonu inhibe eden brivudin trifosfat'a dönüşür. Brivudinin, hücre içinde fosforile türevlerine dönüştürülmesi reaksiyonları, viral kodlanmış enzimler ile ve esas olarak timidin kinaz ile katalize edilir. Fosforilasyon, sadece enfekte hücrelerde gerçekleşir. Bu durum brivudinin viral hedefler açısından yüksek oranda seçiciliğini açıklamaktadır. Brivudin trifosfat, virüs ile enfekte olan hücrelerde bir kere oluştuğunda, hücre içinde 10 saatten daha uzun süre kalır ve viral DNA polimeraz ile etkileşir. Bu etkileşim viral replikasyon işlemi üzerinde güçlü bir inhibisyona neden olur. Direnç mekanizması, viral timidin kinaz (TK) enziminin eksikliğine bağlıdır. Buna karşın klinik ortamlarda, kronik antiviral tedavi ve hastanın bağışıklık sisteminin yetersizliği direnç gelişimine neden olan şartları oluşturur. Her iki durum da, belirtilen endikasyonlarda ve pozolojide gerçekleşmemektedir.

Brivudinin *in vitro* viral replikasyonu inhibe edici konsantrasyonu (IC₅₀) 0.001 µg/mL (aralık 0.0003-0.003 µg/ml)'dir. Bu miktarda brivudin, *in vitro* olarak VZV replikasyonunu inhibe etme açısından asiklovir ve pensiklovir ile karşılaştırıldığında, yaklaşık olarak bu maddelerden 200 ile 1000 kez daha güçlüdür. Önerilen dozda (günlük 125 mg) brivudin almakta olan insanlarda, brivudin pik plazma konsantrasyonu (C_{ssmaks}) 1.7 µg/ml'dir (yani *in vitro* IC₅₀'nin 1000 katıdır) ve minimum konsantrasyon olan (C_{ssmin}) 0.06 µg/ml (yani en az IC₅₀'nin 60 katı)'ye ulaşır. Brivudin, canlı viral üreme ortamlarında çok hızlı bir şekilde etkinliğini göstermektedir ve ilaç aldıktan sonra 1 saat içinde, viral replikasyonu %50 oranında inhibe eder. Brivudin, Simian virüsü (maymunlar) veya herpes simplex virüs tip 1 (fareler ve kobaylar) ile enfekte olan deney hayvanlarında da antiviral etkinlik göstermiştir. Brivudin, herpes simplex virüs tip 1'e karşı aktiftir, ancak herpes simplex virüs tip 2'ye karşı herhangi bir anlamlı antiviral etkinliği yoktur.

Brivudin virüs replikasyonunu inhibe ederek herpes zoster'li hastalarda, hastalığın ilk aşamasında görülen kütanöz belirtilerin iyileşmesini hızlandırır. Brivudinin yüksek *in vitro* antiviral gücü, asiklovir ile gerçekleştirilen karşılaştırmalı klinik çalışmalarda tedavinin başlangıcından, en son veziküler oluşumun tedavisine kadar olan sürede, daha üstün klinik etkililiği ile gösterilir: Ortalama süre asiklovir (18 saat) ile karşılaştırıldığında, brivudin kullanımı ile (13.5 saat) %25 azalmıştır. Ayrıca herpes zoster tedavisi görmüş olan ve 50 yaşın üzerindeki ve immünokompetan hastalarda, asiklovir ile (hastaların %43'ü postherpetik ağrı rapor etmiştir) karşılaştırıldığında, brivudin ile (sadece hastaların %33'ü postherpetik ağrı rapor etmiştir) postherpetik ağrı oluşum riski %25 daha azdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Oral yolla ZOSTEX alımından sonra, brivudin hızlı bir şekilde emilir. Brivudinin biyoyararlanımı, önemli ilk geçiş metabolizmasından dolayı, ZOSTEX oral dozunun yaklaşık %30'udur. 125 mg oral ZOSTEX alındıktan sonra elde edilen brivudinin ortalama pik plazma konsantrasyonları, kararlı durumda 1.7 µg/ml'dir ve doz alımından bir saat sonra gerçekleşir. Yiyeceklerin alımı, brivudinin emilimini az bir miktarda geciktirir, ancak emilen toplam ilaç miktarı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir.

Dağılım

Dağılım hacminin büyüklüğü (75 L), brivudinin dokularda yaygın bir dağılımı olduğunu göstermektedir. Brivudin belirgin olarak plazma proteinlerine (> % 95) bağlanır.

Biyotransformasyon

Brivudin, virostatik aktiviteye sahip olmayan bir metabolit olan, bromovinil urasilin (BVU) ortaya çıkmasına neden olan ve şeker kısmını ayıran enzim pirimidin fosforilaz vasıtasıyla, yaygın ve hızlı bir şekilde metabolize edilir. BVU, insan plazmasında tespit edilebilen tek metabolittir ve pik plazma konsantrasyonu, ana bileşiğinkinden 2 kat daha fazladır. BVU, daha sonra plazmada tespit edilemeyen, ancak insan idrarında bulunan temel polar metabolit olan, urasil asetik aside metabolize edilir.

Eliminasyon

Brivudin, etkin bir şekilde 240 ml/dak'lık bir total vücut klerensiyle atılır. Brivudinin terminal plazma yarı-ömrü, yaklaşık 16 saattir. Brivudin, esas olarak urasil asetik asit ve daha polar üre benzeri bileşikler halinde, idrar ile (alınan dozun yaklaşık %65'i) elimine edilir. Değişime uğramamış olan brivudin, idrarla atılan ZOSTEX dozunun % 1'inden azını temsil etmektedir.

BVU'nun, terminal yarılanma-ömrü ve klerens açısından kinetik parametreleri, ana ilaç ile aynıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

31.25 ile 125 mg arasındaki doz aralığında doğrusal kinetik gözlenmiştir.

Kararlı durum şartlarına brivudin, 5 günlük ZOSTEX dozlarından sonra ulaşmış daha sonra ilacın birikimi açısından herhangi bir belirti olmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar

Yaşlılarda olduğu kadar, orta ile ağır derecelerdeki böbrek bozuklukları olan hastalarda (kreatinin klerensi 26-50 ml/dakika/1.73 m² vücut yüzey alanı ve <25ml/dakika/1.73 m² vücut yüzey alanı olan hastalarda) ölçülen brivudinin temel kinetik parametreleri (EAA, C_{maks} ve terminal plazma yarı-ömrü) ve orta ile ağır derecede karaciğer bozuklukları olan hastalardaki (Child-Pugh Sınıf B-C) temel kinetik parametreler, kontrol deneklerinde elde edilenler ile kıyaslanabilir seviyelerdedir ve bu yüzden bu hastalarda doz ayarlamasının yapılmasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler, güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme açısından, toksisite ile ilgili gerçekleştirilen geleneksel çalışmalara dayalı olarak, ilacın

insanlarda kısa süreli kullanımı açısından, özel bir tehlikenin olmadığını ortaya koymuştur.

Akut ve kronik zehirlenmenin maksimum düzeyleri ile gerçekleştirilen kısa süreli çalışmalarda, ilacın prelinik etkileri gözlenmiştir. Klinik aralığa yakın günlük ilaç alımı ile, hayvanlarda gerçekleştirilen uzun dönem çalışmalardan elde edilen verilerin, insanlarda kısa süreli tedaviler için kullanılmalarının anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Tüm türlerde gerçekleştirilen prelinik çalışmalarda, toksisite açısından kullanılan hedef organ karaciğerdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Povidon (K 24-27)
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işıktan korunmak amacıyla blisterler kutu içinde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

a) Ambalajın niteliği
Opak sert PVC film ve alüminyum folyodan oluşmuş blister.

b) Ambalajın içeriği
7 tabletli ambalaj
35 tabletli (5 x7) hastane ambalajı
1 tabletli tanıtım numunesi ambalajı

Tüm ambalaj formları pazarlanmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç San. Tic.A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: 0212 467 11 11
Fax : 0212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

114/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2003
Yenileme tarihi: 29.04.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ