

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Famvir 125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Famvir 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Famvir 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg famsikloviiria
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg famsikloviiria
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg famsikloviiria

Apuaineet, joilla tiedetään olevan vaikutuksia: Yksi 125 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää vedetöntä laktoosia 26,85 mg

Apuaineet, joilla tiedetään olevan vaikutuksia: Yksi 250 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää vedetöntä laktoosia 53,69 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

125 mg tabl.: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä FV ja toisella puolella 125.

250 mg tabl.: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä FV ja toisella puolella 250.

500 mg tabl.: Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä FV 500, toisella puolella ei merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varicella zoster-viruksen (VZV) aiheuttamat infektiot – *herpes zoster*.

Famvir on tarkoitettu:

- *herpes zoster*-infektion hoitoon sekä silmän *herpes zoster*-infektion hoitoon immunokompetenteilla aikuisilla (ks. kohta 4.4)
- *herpes zoster*-infektion hoitoon immuunipuutteisilla aikuisilla (ks. kohta 4.4)

Herpes simplex-viruksen (HSV) aiheuttamat infektiot – sukuelinherpes.

Famvir on tarkoitettu:

- ensimmäistä kertaa ilmaantuvan ja uusiutuneen sukuelinherpeksen hoitoon immunokompetenteilla aikuisilla
- uusiutuvan sukuelinherpeksen hoitoon immuunipuutteisilla aikuisilla
- uusiutuvan sukuelinherpeksen estohoitoon immunokompetenteilla sekä immuunipuutteisilla aikuisilla

Kliinisiä tutkimuksia ei ole suoritettu muilla kuin HSV-potilailla, joiden immuunipuute johtuu HIV-infektiosta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Herpes zoster-infektio ja silmän *herpes zoster*-infektio immunokompetenteilla aikuispotilailla
500 mg kolme kertaa päivässä seitsemän päivän ajan.

Hoito tulisi aloittaa niin pian kuin mahdollista *herpes zoster* -infektion ja silmän *herpes zoster* -infektion diagnosoinnin jälkeen.

Herpes zoster -infektio immuunipuutteisilla aikuispotilailla

500 mg kolme kertaa päivässä kymmenen päivän ajan.

Hoito tulisi aloittaa mahdollisimman pian *herpes zoster* -infektion diagnosoinnin jälkeen.

Sukuelinherpes immunokompetenteilla aikuispotilailla

Sukuelinherpeksen ensimmäinen ilmaantumiskerta: 250 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan. Hoito suositellaan aloittamaan mahdollisimman pian sukuelinherpeksen diagnosoinnin jälkeen.

Uusiutuvan sukuelinherpeksen jaksottainen hoito: 125 mg kaksi kertaa päivässä viiden päivän ajan. Hoito suositellaan aloittamaan mahdollisimman pian ensioireiden (esim. kihelmöinti, kutina, polttelu, kipu) tai haavaumien ilmaantumisen jälkeen.

Uusiutuva sukuelinherpes immuunipuutteisilla aikuispotilailla

Uusiutuvan sukuelinherpeksen jaksottainen hoito: 500 mg kaksi kertaa päivässä seitsemän päivän ajan. Hoito suositellaan aloittamaan mahdollisimman pian ensioireiden (esim. kihelmöinti, kutina, polttelu, kipu) tai haavaumien ilmaantumisen jälkeen.

Uusiutuvien sukuelinherpesinfektioiden estohoito immunokompetenteilla aikuisilla

250 mg kaksi kertaa päivässä. Estohoito tulisi lopettaa maksimissaan 12 kuukautta kestäneen yhtäjaksoisen viruslääkityksen jälkeen toistumistiheyden ja vakavuuden uudelleen arvioimiseksi. Minimissään uudelleenarviointiin tulisi sisältyä kaksi oireiden uutta ilmaantumista. Potilaat, joilla tauti jatkuu merkittävänä, voivat aloittaa estolääkityksen uudelleen.

Uusiutuvien sukuelinherpesinfektioiden estohoito immuunipuutteisilla aikuispotilailla

500 mg kaksi kertaa päivässä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Koska glomerulussuodosnopeuden arvioinnilla todettavissa olevaan munuaisten toiminnan heikkenemiseen liittyy pensikloviirin puhdistuman pieneneminen, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota. Annossuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 Annossuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille

Indikaatio ja nimellinen annoskäytäntö	Glomerulusuodosnopeus, GFR_e-CG [ml/min]	Mukalettu annoskäytäntö
<i>Herpes zoster</i> -infektio immunokompetenteilla aikuispotilailla		
500 mg kolme kertaa päivässä 7 päivän ajan	≥ 60	500 mg kolme kertaa päivässä 7 päivän ajan
	40–59	500 mg kaksi kertaa päivässä 7 päivän ajan
	20–39	500 mg kerran päivässä 7 päivän ajan
	< 20	250 mg kerran päivässä 7 päivän ajan
	Hemodialyysipotilaat	250 mg jokaisen dialyysin jälkeen 7 päivän ajan
<i>Herpes zoster</i> -infektio immuunipuutteisilla aikuispotilailla		
500 mg kolme kertaa päivässä 10 päivän ajan	≥ 60	500 mg kolme kertaa päivässä 10 päivän ajan
	40–59	500 mg kaksi kertaa päivässä 10 päivän ajan
	20–39	500 mg kerran päivässä 10 päivän ajan
	< 20	250 mg kerran päivässä 10 päivän ajan
	Hemodialyysipotilaat	250 mg jokaisen dialyysin jälkeen 10 päivän ajan
Sukuelinherpes immunokompetenteilla aikuispotilailla – sukuelinherpeksen ensimmäinen ilmaantumisen		
250 mg kolme kertaa päivässä 5 päivän ajan	≥ 40	250 mg kolme kertaa päivässä 5 päivän ajan
	20–39	250 mg kaksi kertaa päivässä 5 päivän ajan
	< 20	250 mg kerran päivässä 5 päivän ajan
	Hemodialyysipotilaat	250 mg jokaisen dialyysin jälkeen 5 päivän ajan
Sukuelinherpes immunokompetenteilla aikuispotilailla – toistuvan sukuelinherpeksen jaksottainen hoito		
125 mg kaksi kertaa päivässä 5 päivän ajan	≥ 20	125 mg kaksi kertaa päivässä 5 päivän ajan
	< 20	125 mg kerran päivässä 5 päivän ajan
	Hemodialyysipotilaat	125 mg jokaisen dialyysin jälkeen 5 päivän ajan

**Sukuelinherpes
immuunipuutteisilla
aikuispotilailla – toistuvan
sukuelinherpeksen jaksottainen
hoito**

500 mg kaksi kertaa päivässä 7 päivän ajan	≥ 40	500 mg kaksi kertaa päivässä 7 päivän ajan
	20–39	500 mg kerran päivässä 7 päivän ajan
	< 20	250 mg kerran päivässä 7 päivän ajan
	Hemodialyysipotilaat	250 mg jokaisen dialyysin jälkeen 7 päivän ajan

**Uusiutuvan sukuelinherpeksen
estohoito immunokompetenteilla
aikuispotilailla**

250 mg kaksi kertaa päivässä	≥ 40	250 mg kaksi kertaa päivässä
	20–39	125 mg kaksi kertaa päivässä
	< 20	125 mg kerran päivässä
	Hemodialyysipotilaat	125 mg jokaisen dialyysin jälkeen

**Uusiutuvan sukuelinherpeksen
estohoito immuunipuutteisilla
aikuispotilailla**

500 mg kaksi kertaa päivässä	≥ 40	500 mg kaksi kertaa päivässä
	20–39	500 mg kerran päivässä
	< 20	250 mg kerran päivässä
	Hemodialyysipotilaat	250 mg jokaisen dialyysin jälkeen

Hemodialyysihoitoa saavat munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Koska 4 tunnin hemodialyysihoito pienensi plasman pensikloviiripitoisuutta jopa 75 %:lla, famsikloviiri on annettava heti dialyysihoidon jälkeen. Suositellut annokset hemodialyysipotilaille on sisällytetty taulukkoon 1.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoa (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotiaat)

Annostusta ei tarvitse muuttaa, ellei munuaisten toiminta ole heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Famsikloviirin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on esitetty kohdissa 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Famvir voidaan ottaa ruokailusta riippumatta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.1. Yliherkkyys pensikloviirille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostusta on muutettava potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Famsikloviiria ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Famsikloviirin muuttuminen aktiiviseksi metaboliitukseen pensikloviiriksi voi olla heikentynyt näillä potilailla, mikä voi johtaa alentuneisiin pensikloviirin plasmapitoisuuksiin ja näin ollen mahdollisesti huonontaa famsikloviirin tehoa.

Valmisteen käyttö zoster-infektioiden hoidossa

Potilaan kliinistä vastetta on seurattava huolellisesti erityisesti immuunipuutteisilla potilailla. Laskimotite annettavaa viruslääkitystä olisi harkittava, jos oraalisen lääkityksen tehon katsotaan olevan riittämätön.

Potilaat, joilla on komplisoitunut *herpes zoster*-infektio (eli viskeraalinen infektio, laajalle levinnyt *zoster*-infektio, motorista neuropatiaa, enkefaliitti tai aivoverisuoniin liittyviä komplikaatioita), on hoidettava laskimonsisäisellä viruslääkityksellä.

Lisäksi laskimonsisäistä viruslääkitystä on käytettävä immuunipuutteisten potilaiden silmän *herpes zoster*-infektioiden hoitoon sekä potilailla, joiden osalta on suuri riski taudin leviämiseksi laajalle alueelle tai viskeraalisiin elimiin.

Sukuelinherpeksen tarttuminen

Potilaita on neuvottava välttämään yhdyntää oireiden aikana, vaikka hoito viruslääkkeillä olisi aloitettu. Viruslääkkeillä toteutettava estohoito vähentää virusten erittymistä huomattavasti. Tartunta on kuitenkin edelleen mahdollinen. Potilaita suositellaan siksi famsikloviirihoidon lisäksi huolehtimaan mahdollisimman turvallisesta sukupuolielämästä.

Muuta

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus famsikloviiriin

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole todettu.

Probenesidin samanaikainen käyttö saattaa lisätä famsikloviirin aktiivisen metaboliitin pensikloviirin plasmapitoisuutta kilpailevan eliminaation johdosta.

Tämän vuoksi toksisuutta tulisi seurata niillä probenisidiä samanaikaisesti saavilla potilailla, jotka saavat 500 mg famsikloviiria kolme kertaa päivässä. Mikäli vaikea-asteista huimausta, uneliaisuutta, sekavuutta tai muita keskushermosto-oireita esiintyy, voidaan harkita famsikloviiriannoksen alentamista 250 mg:aan kolme kertaa päivässä.

Famsikloviiri tarvitsee aldehydioksidaasia muuttuakseen aktiiviseksi pensikloviiri-metaboliitiksi. Raloksifeeni on osoittautunut kyseisen entsyymin tehokkaaksi estäjäksi *in vitro*. Raloksifeenin yhteiskäyttö voi vaikuttaa pensikloviirin muodostumiseen ja siten famsikloviirin tehoon. Virushoidon kliinistä tehoa tulisi seurata silloin kun raloksifeenia annostellaan yhdessä famsikloviirin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, joilla on raskauden mahdollisuus

Saatavana ei ole vahvistettua tietoa erityissuosituksista naisille, joilla on raskauden mahdollisuus. Potilaita, joilla on sukuelinherpes, on neuvottava välttämään yhdyntää oireiden aikana, vaikka hoito olisi aloitettu. Potilaita suositellaan huolehtimaan mahdollisimman turvallisesta sukupuolielämästä (katso kohta 4.4).

Raskaus

Famsikloviirin käytöstä raskaana olevilla naisilla on tietoa rajoitetusti (alle 300 raskautta). Näihin rajallisiin tietomääriin perustuen raskaustapausten sekä prospektiivinen että retrospektiivinen kumulatiivinen analyysi ei antanut todisteita siitä, että valmisteella olisi erityisiä sikiövaikutuksia tai että se aiheuttaisi synnynnäisiä epämuodostumia. Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet, että famsikloviirillä tai pensikloviirillä (famsikloviirin aktiivinen metaboliitti) olisi alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Famsikloviiria tulisi käyttää raskauden aikana vain kun hoidon mahdollisten hyötyjen arvioidaan olevan mahdollisia riskejä suuremmat.

Imetys

Famsikloviirin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet pensikloviirin erittyvän rintamaitoon. Mikäli naispotilaan tila vaatii famsikloviirihoitoa, voidaan rintaruokinnan lopettamista harkita.

Fertiliteetti

Kliinisen pitkäaikaistiedon perusteella famsikloviirin ei ole osoitettu vaikuttavan miesten fertiliteettiin hoitoannoksella 250 mg kaksi kertaa päivässä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkin jos potilaalla esiintyy huimausta, uneliaisuutta, sekavuutta tai muita keskushermoston häiriöitä Famvir-hoidon aikana, hänen on vältettävä ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä lääketutkimuksissa raportoitiin päänsärkyä ja pahoinvointia. Ne olivat yleensä luonteeltaan lieviä tai keskivaikkeitä, ja niiden esiintyvyys oli samankaltainen lumelääkettä saaneilla potilailla. Kaikki muut haittavaikutukset on lisätty markkinoille tulon jälkeen.

Maailmanlaajuiset plasebo- tai aktiivikontrolloidut kliiniset tutkimukset (n=2326 Famvir-ryhmälle) arvioitiin retrospektiivisesti yhdessä, jotta esiintymistiheys kaikille alla mainituille haittavaikutuksille voitiin arvioida. Haittavaikutusten arvioidut esiintymistiheydet taulukossa 2 perustuvat kaikkiin spontaani- ja kirjallisuusraportteihin, jotka on raportoitu Famvirille sen markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset (taulukko 2) on lueteltu otsikon yleisyys alla seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2 Kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet ja kauppaantulon jälkeen haittavaikutusilmoituksista saadut haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: sekavuustila (etupäässä iäkkäillä)

Harvinaiset: hallusinaatiot

Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky

Yleiset: huimaus

Melko harvinaiset: uneliaisuus (etupäässä iäkkäillä)

Tuntematon: kohtaukset*

Sydän	
Harvinaiset:	palpitaatiot
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset:	pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli
Maksa ja sappi	
Yleiset:	poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Harvinaiset:	kolestaattinen ikterus
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon:	anafylaktinen sokki*, anafylaktinen reaktio*
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleiset:	ihottuma, kutina
Melko harvinaiset:	angioödeema (esim. kasvoödeema, silmäluomiödeema, periorbitaalinen ödeema, nieluödeema), urtikaria
Tuntematon	Vakavat ihoreaktiot* (esim. monimuotoinen punavihoittuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), yliherkkyysvaskuliitti

*Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä Famvirilla kirjallisuudessa ja spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset, joita ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Koska nämä haittavaikutukset on ilmoitettu vapaaehtoisesti tuntemattoman suuruisesta populaatiosta, niiden yleisyyttä ei voida luotettavasti arvioida. Tämän vuoksi yleisyydenluokitus on ”tuntematon”.

Kaiken kaikkiaan kliinisissä tutkimuksissa immuunipuutteisilla potilailla raportoidut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin immunokompetenteilla henkilöillä raportoidut. Pahoinvointia, oksentelua ja poikkeavuuksia maksan toimintakokeissa raportoitiin kuitenkin useammin; etenkin suurilla annoksilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Famsikloviirin yliannostuksesta on vähän kokemusta. Yliannostustapauksissa on annettava tarpeen mukaan elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista hoitoa. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu harvinaisissa tapauksissa, kun potilaalla on ollut munuaissairaus ja kun potilaan saamaa famsikloviiriannostusta ei ole pienennetty asianmukaisesti munuaisten toiminnan mukaisesti. Pensikloviiri poistuu elimistöstä dialyysin avulla. Pitoisuudet plasmassa pienenevät noin 75 % neljän tunnin hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nukleotidit ja nukleosidit lukuun ottamatta käänneiskopioijan estäjiä, ATC-koodi: J05A B09

Vaikutusmekanismi

Famsikloviiri on pensikloviirin oraalinen aihiolääke. Famsikloviiri muuntuu nopeasti *in vivo* pensikloviiriksi, joka tehoaa seuraavia viruksia vastaan *in vitro*: *herpes simplex* (HSV tyypit 1 ja 2), *varicella zoster* (VZV), Epstein–Barrin virus ja sytomegalovirus.

Oraalisesti annetun famsikloviirin antiviraalinen teho on osoitettu useilla eläimillä: tämä vaikutus johtuu sen muuttumisesta pensikloviiriksi *in vivo*. Viruksen tymidiinikinaasi (TK) fosforyloi pensikloviirin virusten infektoimissa soluissa monofosfaattimuotoon, joka vuorostaan konvertoituu pensikloviiritrifosfaatiksi sellulaarikinaasien vaikutuksesta. Trifosfaatti estää viruksen DNA-ketjun pidentymisen kilpailevalla deoksyguanosiinitrifosfaatin estolla jolloin pensikloviiritrifosfaatti liittyy viruksen kasvavaan DNA-ketjuun, josta seuraa viruksen DNA-replikaation pysähtyminen. Pensikloviiritrifosfaatilla on solunsisäinen 10 tunnin puoliintumisaika soluviljelyn infektoituneissa HSV-1 soluissa, 20 tunnin puoliintumisaika HSV-2 infektoituneissa soluissa ja 7 tunnin puoliintumisaika VZV infektoituneissa soluissa. Pensikloviiri-trifosfaattipitoisuudet ovat pensikloviirille altistuneissa infektoitumattomissa soluissa vain heikosti mitattavissa. Näin ollen isäntäsoluihin kohdistuvan toksisuuden todennäköisyys on nisäkkäillä pieni, ja on epätodennäköistä, että pensikloviirin terapeuttiset pitoisuudet vaikuttaisivat infektoitumattomiin soluihin.

Resistenssi

Kuten asikloviirin kohdalla, pensikloviirin resistenssiin liittyy mutaatioita pääosin tymidiinikinaasi (TK) -geenissä aiheuttaen tämän entsyymin puutetta tai muuttunutta substraatin spesifisyyttä. Resistenssiin liittyviä mutaatioita esiintyy paljon pienemmässä määrin myös DNA polymeraasi-geenissä. Useimmat asikloviirille resistentit HSV ja VZV kliiniset isolaatit ovat myös resistenttejä pensikloviirille, mutta ristiresistenssi ei ole yleistä.

Tulokset 11:sta maailmanlaajuisesta kliinisestä tutkimuksesta, joissa immunokompetentteja ja immuunipuutteisia potilaita hoidettiin pensikloviirilla (paikallisella tai suonensisäisellä lääkemuodoilla) ja famsikloviirilla mukaan lukien tutkimukset, joissa famsikloviiriä käytettiin aina 12 kuukauden hoitajaksoihin asti, viittasivat pensikloviirille resistenttien isolaattien yleisesti vähäiseen esiintyvyyteen: 0,2 % (2/913) immunokompetenteilla potilailla ja 2,0 % (6/288) immuunipuutteisilla potilailla. Resistentit isolaatit löydettiin lähinnä hoidon alussa tai lumelääkeryhmästä. Resistenssiä esiintyi famsikloviiri- tai pensikloviirihoidon aikana tai sen jälkeen vain kahdella immuunipuutteisella potilaalla.

Kliininen teho

Famsikloviiri vähensi tehokkaasti rakkuloita lumelääkkeellä ja aktiivilääkkeellä kontrolloiduissa tutkimuksissa sekä immunokompetenteilla että immuunipuutteisilla potilailla, joilla oli komplisoitumaton *herpes zoster*-infektio. Aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa famsikloviirin osoitettiin olevan tehokas immunokompetenttien potilaiden silmäherpeksen hoidossa.

Famsikloviirin tehoa immunokompetenttien potilaiden ensimmäistä kertaa ilmaantuvan sukuelinherpeksen hoidossa on osoitettu kolmessa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa. Kaksi lumelääkekontrolloitua tutkimusta immunokompetenteilla potilailla sekä yksi aktiivikontrolloitu tutkimus HIV-infektioon sairastuneilla potilailla, joilla oli uusiutuva sukuelinherpes, osoitti famsikloviirin olevan tehokas.

Kaksi lumelääkekontrolloitua 12 kuukauden mittaista tutkimusta uusiutuvaa sukuelinherpestä sairastavilla immunokompetenteilla potilailla osoitti, että uusiutuminen väheni merkittävästi famsikloviirilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin. Lumelääkekontrolloidut ja -kontrolloimattomat aina 16 viikkoon asti kestäneet tutkimukset osoittivat, että famsikloviiri on tehokas uusiutuvan sukuelinherpeksen ennaltaehkäisyssä HIV-infektioon sairastuneilla potilailla. Lumekontrolloitu tutkimus osoitti famsikloviirin vähentävän merkittävästi *Herpes simplex*-virusaktivaation aikaisia sekä oireellisten että oireettomien päivien osuutta.

Pediatriset potilaat

Kokeelliseen tarkoitukseen valmistettujen, famsikloviiriä sisältävien oraalirakeiden vaikutuksia arvioitiin 169:llä, 1 kuukauden – ≤ 12 vuoden ikäisellä pediatrisella potilaalla. Näistä potilaista 100

olivat iältään 1–≤12-vuotiaita, ja heitä hoidettiin famsikloviiria sisältävillä oraalirakeilla (annosväli: 150 mg - 500 mg) joko kahdesti (47 potilasta, joilla oli *herpes simplex* -infektio) tai kolmesti (53 potilasta, joilla oli vesirokko) vuorokaudessa 7 päivän ajan. Loput 69 potilasta (18 potilasta ikäluokassa 1–≤12 kk ja 51 potilasta ikäluokassa 1–≤12 vuotta) osallistui famsikloviiria sisältävillä oraalirakeilla suoritettuihin, farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneisiin kerta-annostutkimuksiin (annosväli: 25–500 mg). Painoon perustuvat famsikloviiriannokset valittiin siten, että niillä aikaansaatiin vastaavat systeemiset pensikloviiri-altistukset kuin mitä 500 mg:n famsikloviiriannosten jälkeen on aikuispotilailla todettu. Yhdessä näistä tutkimuksista ei ollut kontrolliryhmää, joten tutkimuksissa käytettyjen hoitovaihtoehtojen tehosta ei voida tehdä johtopäätöksiä. Turvallisuusprofiili oli samankaltainen aikuisilla todetun profiilin kanssa. Systeeminen altistus alle 6 kuukauden ikäisillä vauvoilla oli kuitenkin alhainen, joten arviota famsikloviirin turvallisuudesta tässä ikäryhmässä ei voida esittää.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiset ominaisuudet

Imeytyminen

Famsikloviiri on antiviraalisesti vaikuttavan yhdisteen, pensikloviirin, suun kautta otettava aiholiolääke. Famsikloviiri imeytyy suun kautta otettuna nopeasti ja laajasti ja muuttuu pensikloviiriksi. Pensikloviirin biologinen hyötyosuus oli famsikloviirin oraalisen annostelun jälkeen 77 %. Pensikloviirin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on oraalisen 125 mg:n famsikloviiriannoksen jälkeen 0,8 mikrogrammaa/ml, 250 mg:n famsikloviiriannoksen jälkeen 1,6 mikrogrammaa/ml, 500 mg:n famsikloviiriannoksen jälkeen 3,3 mikrogrammaa/ml ja 750 mg:n famsikloviiriannoksen jälkeen 5,1 mikrogrammaa. Huippupitoisuuden ilmaantumisen mediaaniaika oli 45 minuuttia annoksen jälkeen.

Pensikloviirin pitoisuus–aikakäyrä plasmassa on samankaltainen kerta-annon ja toistuvanannon (kolme kertaa päivässä ja kaksi kertaa päivässä) jälkeen ja viittaa siihen, että pensikloviirin kertymistä elimistöön ei tapahdu famsikloviirin toistuvan annostelun seurauksena.

Ruoka ei vaikuta pensikloviirin hyötyosuuteen (AUC), kun famsikloviiri otetaan suun kautta.

Jakautuminen

Pensikloviiri ja sen 6-deoksiprekursori sitoutuvat heikosti (< 20 %) plasman proteiineihin.

Metabolia ja eliminaatio

Famsikloviiri eliminoituu pääasiassa pensikloviirin ja sen 6-deoksiprekursorin virtsaan. Muuttumatonta famsikloviiria ei ole todettu virtsassa. Tubulussekreetio edistää pensikloviirin eliminoitumista munuaisten kautta.

Pensikloviirin terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on famsikloviirin kerta-annon ja toistuvanannon jälkeen noin 2 tuntia.

Prekliinisissä tutkimuksissa famsikloviiri ei ole osoittanut minkäänlaisia sytokromi P450-entsyymejä indusoivia tai CYP3A4-entsyymiä estäviä ominaisuuksia.

Ominaisuudet erityispotilasryhmillä

Herpes zoster -potilaat

Komplisoitumaton *herpes zoster* -infektio ei vaikuta merkittävästi pensikloviirin farmakokinetiikkaan famsikloviirin oraalisenannon jälkeen. Pensikloviirin terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli *herpes zoster* -potilailla 2,8 tuntia famsikloviirin kerta-annon jälkeen ja 2,7 tuntia famsikloviirin toistuvan annostuksen jälkeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Pensikloviirin näennäinen plasmapuhdistuma, munuaispuhdistuma ja eliminaation nopeusvakio plasmassa pienenevät lineaarisesti suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen nähden sekä kerta-

annoksen että toistuvan annon jälkeen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut pensikloviirin systeemiseen altistukseen suun kautta tapahtuneen famsikloviirin annostelun jälkeen. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei suositella muuttamaan (ks. kohdat 4.2 sekä 4.4). Pensikloviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Famsikloviirin muuttuminen aktiiviseksi metaboliitiksi pensikloviiriksi voi olla heikentynyt näillä potilailla, mikä voi johtaa alentuneisiin pensikloviirin plasmapitoisuuksiin ja näin ollen mahdollisesti huonontaa famsikloviirin tehoa.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Kun famsikloviiria annettiin suun kautta iäkkäille vapaaehtoisille (65–79-vuotiaille), pensikloviirin keskimääräinen AUC oli tutkimusten välisten vertailujen perusteella noin 30 % suurempi ja pensikloviirin munuaispuhdistuma noin 20 % pienempi nuorempiin vapaaehtoisin koehenkilöihin verrattuna. Osittain nämä erot saattaa johtua eroista munuaisten toiminnassa näiden kahden ikäryhmän välillä. Annoksen muuttamista iän perusteella ei suositella, ellei munuaisten toiminta ole heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Pensikloviirin munuaispuhdistumassa on raportoitu pieniä eroja naisten ja miesten välillä. Näiden eroavaisuuksien katsottiin johtuvan munuaisten toiminnan eroista sukupuolten välillä. Annoksen muuttamista sukupuolen perusteella ei suositella.

Pediatriset potilaat

Hepatiitti B:tä sairastavilla pediatrisilla potilailla (6–11-vuotiaat) toistuvat famsikloviiriannokset (250 mg tai 500 mg kolme kertaa päivässä) eivät aiheuttaneet merkitseviä muutoksia pensikloviirin farmakokinetiikkaan verrattuna kerta-annosten yhteydessä todettuun farmakokinetiikkaan. Pensikloviirin kertymistä ei todettu.

Kun *herpes simplex* -infektiota tai vesirokkoa sairastaville lapsille (1–12-vuotiaat) annettiin kerta-annos famsikloviiria (ks. kohta 5.1), suureni pensikloviirin näennäinen puhdistuma potilaan painon mukaan ei-linearisessa suhteessa. Pensikloviirin eliminaation puoliintumisajalla plasmasta todettiin taipumus lyhentyä sen mukaan, mitä nuoremmasta potilaasta oli kyse. Arvo vaihteli keskimäärin 1,6 tunnista 6–12-vuotiailla potilailla aina 1,2 tuntiin saakka 1–< 2-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Farmakologiset turvallisuustutkimukset ja toistetut annostuksen toksisuus tutkimukset eivät paljastaneet erityistä vaaraa ihmisille.

Genotoksisuus

Famsikloviirin ei todettu olevan genotoksinen laajassa testistössä *in vivo* ja *in vitro*, jotka on suunniteltu geenimutaatioiden, kromosomivaurioiden ja korjaantuvien DNA-vaurioiden toteamiseksi. Pensikloviirin, kuten muidenkin tämän ryhmän lääkeaineiden, on osoitettu aiheuttavan mutaatioita/kromosomipoikkeamia ihmisen lymfosyyteissä ja L5178Y lymfoomatutkimuksissa hiirillä pitoisuuksilla, jotka olivat vähintään 25–100-kertaisia verrattuna huippupitoisuuksiin ihmisen plasmassa suun kautta annetun 1500 mg:n famsikloviirikerta-annoksen jälkeen. Pensikloviiri oli negatiivinen Amesin bakteeritestissä eikä lisääntyneitä DNA:n korjausta todettu *in vitro*. Pensikloviiri aiheutti lisääntyneen mikrotumien esiintymistiheyden hiiren luuytimessä *in vivo*, kun sitä annettiin i.v.-annoksilla, jotka olivat erittäin luuydintoksisia (≥ 500 mg/kg, joka vastasi ≥ 810 -kertaista ihmisen kehon pinta-alaan perustuvaa maksimiannosta).

Karsinogeenisuus

Korkeilla annoksilla naarasrotilla havaittiin rintarauhasen adenokarsinooman ilmaantuvuuden lisääntymistä. Rintarauhasen adenokarsinooma on yleinen kasvain tällä tutkimuksissa käytetyllä rottakannalla. Urosrotilla ei todettu vaikutusta kasvainten muodostumisen ilmaantuvuuteen, kun annettiin annoksia aina 240 mg/kg/vrk asti (vastaten 38,4 mg/kg:n ekvivalenttia annosta ihmisellä tai 1,3 kertaa suurinta suositettua kokonaispäiväannosta, joka oli 1500 mg famsikloviiria tai 50 kg painavaa potilasta), eikä hiirillä kummallakaan sukupuolella annoksilla, joita annettiin aina 600 mg/kg/vrk asti (vastaten 48 mg/kg:n ekvivalenttia annosta ihmisellä tai 1,6-kertaista suurinta suositettua kokonaispäiväannosta).

Reproduktiotoksisuus

Urosrotilla todettiin fertiilitietin heikkenemistä (mukaan lukien histopatologiset muutokset kiveksissä, muuttunut siittiöiden rakenne, alentunut siittiöiden määrä ja liikkuvuus sekä alentunut fertiilitietti) 10 viikon kuluttua, kun niiden saama annos oli 500 mg/kg/vrk (vastaten 80 mg/kg:n ekvivalenttia annosta ihmisellä tai 2,7-kertaista suurinta suositettua kokonaispäiväannosta). Yleisissä toksisuustutkimuksissa havaittiin edelleen kivesten toksisuutta. Kyseinen löydös oli palautuva ja havaittu myös muiden saman lääkeaineryhmän lääkkeillä. Eläintutkimukset eivät viitanneet negatiivisesta vaikutuksesta naarasten fertiilitiettiin annoksilla, joita annettiin aina 1000 mg/kg/vrk asti (vastaten 160 mg/kg ekvivalenttia annosta ihmisellä tai 5,3-kertaista suurinta suositettua kokonaispäiväannosta).

Sikiöaikaisen kehityksen tutkimuksissa ei tullut esille todisteita haittavaikutuksista oraalilla famsikloviiriannoksilla eikä i.v.-pensikloviiriannoksilla, jotka vastasivat 0,7–5,3-kertaista suurinta suositettua kokonaisannosta famsikloviiria päivässä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hydroksiopropyyliseelluloosa

Vedetön laktoosi (125 mg ja 250mg tabl.)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Titaanidioksidi (E171)

Hypromelloosi

Makrogoli 4000 ja 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

125 mg tabletti: 10, 30 ja 112 tablettia: PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset, joissa on kääntöpuolella alumiinifolio.

250 mg tabletti: 15 ja 21 tablettia: PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset, joissa on kääntöpuolella alumiinifolio.

500 mg tabletti: 21 tabletin PVC/PCTFE-läpipainopakkaus, jossa on kääntöpuolella alumiinifolio.

Kaikkia vahvuuksia/pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Phoenix Labs
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee
County Meath
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

125 mg tabletti: 12160
250 mg tabletti: 11680
500 mg tabletti: 12161

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 125 mg ja 500 mg tabl.: 24.6.1996
Uudistamispäivämäärä: 8.7.2011
Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 250 mg tabl.: 27.2.1995
Uudistamispäivämäärä: 8.7.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.1.2019