

## **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 diagnosoiminnan jälkeen.

Herpes zoster -infektio immuunipuutteisilla aikuispotilailla

500 mg kolme kertaa päivässä kymmenen päivän ajan.

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

Sukuelinherpes immunokompetenteilla aikuispotilailla

Sukuelinherpeksen ensimmäinen ilmaantumiskerta: 250 mg kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

Hoito suositellaan aloittamaan mahdollisimman pian sukuelinherpeksen diagnosoiminnan 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

<b>Indikaatio ja nimellinen annoskäytäntö</b>	<b>Glomerulusuodosnopeus, GFR<sub>e</sub>-CG [ml/min]</b>	<b>Mukautettu annoskäytäntö</b>
<b><i>Herpes zoster</i> -infektio immunokompetenteilla aikuispotilailla</b>		
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
<b><i>Herpes zoster</i> -infektio immuunipuutteisilla aikuispotilailla</b>		
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
<b><i>Sukuelinherpes</i> immunokompetenteilla aikuispotilailla – sukuelinherpeksen ensimmäinen ilmaantumisen</b>		
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
<b><i>Sukuelinherpes</i> immunokompetenteilla aikuispotilailla – toistuvan sukuelinherpeksen jaksottainen hoito</b>		
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 metaboliitiksi 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.

Laskimoteitse 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 famsikloviirihoitoon 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 probenesisidiä 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

<b>Veri ja imukudos</b>	
Harvinaiset:	trombosytopenia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinaiset:	sekavuustila (etupäässä iäkkäillä)
Harvinaiset:	hallusinaatiot
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset:	päänsärky
Yleiset:	huimaus
Melko harvinaiset:	uneliaisuus (etupäässä iäkkäillä)
Tuntematon:	kohtaukset*



<b>Sydän</b>	
Harvinaiset:	palpitaatiot
<b>Ruoansulatus elimistö</b>	
Yleiset:	pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset:	poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Harvinaiset:	kolestaattinen ikterus
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon:	anafylaktinen sokki*, anafylaktinen reaktio*
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
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 yleisyysluokitus 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 käänteiskopioijan 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 eläinmalleilla: 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 polymeeraasi-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 pensikloviirialtistukset 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 Farmakokineetiikka

### Yleiset ominaisuudet

#### *Imeytyminen*

Famsikloviiri on antiviraalisesti vaikuttavan yhdisteen, pensikloviirin, suun kautta otettava aihiolääke. 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 pensikloviirina ja sen 6-deoksiprekursorina 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 vapaaehtoisiin 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 lisääntynyttä 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:*

Hydroksiipropyylise lluloosa  
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 pakkaus koot**

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**

31.01.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Famvir 125 mg filmdragerade tabletter  
Famvir 250 mg filmdragerade tabletter  
Famvir 500 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg famciklovir  
Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg famciklovir  
Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg famciklovir

Hjälpämnen med känd effekt: Varje 125 mg filmdragerad tablett innehåller 26,85 mg laktos, vattenfri.  
Hjälpämnen med känd effekt: Varje 250 mg filmdragerad tablett innehåller 53,69 mg laktos, vattenfri.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, rund filmdragerad tablett, bikonvex, fasade kanter, präglad med "FV" på ena sidan och "125" på andra sidan

Vit, rund filmdragerad tablett, bikonvex, fasade kanter, präglad med "FV" på ena sidan och "250" på andra sidan

Vit, oval filmdragerad tablett, bikonvex, fasade kanter, präglad med "FV500" på ena sidan och slät på andra sidan

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Varicella zoster-infektioner (VZV) – herpes zoster

Famvir är indicerat för:

- behandling av herpes zoster och zoster ophthalmicus hos vuxna med normalt immunförsvar (se avsnitt 4.4)
- behandling av herpes zoster hos vuxna med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4)

##### Herpes simplex-infektioner (HSV) – genital herpes

Famvir är indicerat för:

- behandling av förstagångsepisod liksom recidiverande episoder av genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar
- behandling av recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar
- suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med såväl normalt immunförsvar som med nedsatt immunförsvar

Inga kliniska studier har genomförts med patienter som är HSV-infekterade och immunförsvagade till följd av andra orsaker än HIV-infektion (se avsnitt 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Herpes zoster och zoster ophthalmicus hos vuxna med normalt immunförsvar

500 mg tre gånger dagligen i sju dagar.

Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter diagnostisering av herpes zoster eller zoster ophthalmicus.

### Herpes zoster hos vuxna med nedsatt immunförsvar

500 mg tre gånger dagligen i tio dagar.

Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter diagnostisering av herpes zoster.

### Genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar

Förstagångsepisod av genital herpes: 250 mg tre gånger dagligen i fem dagar. Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter diagnostisering av en förstagångsepisod av genital herpes.

Episodisk behandling av recidiverande genital herpes: 125 mg två gånger dagligen i 5 dagar. Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter uppkomst av prodromalsymtom (t ex pirrande eller brännande känsla, klåda, smärta) eller lesioner.

### Recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar

Episodisk behandling av recidiverande genital herpes: 500 mg två gånger dagligen i sju dagar. Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter uppkomst av prodromalsymtom (t ex pirrande eller brännande känsla, klåda, smärta) eller lesioner.

### Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar

250 mg två gånger dagligen. Suppressionsbehandling bör avbrytas efter maximalt 12 månaders kontinuerlig antiviral behandling för bedömning av recidivfrekvens och svårighetsgrad. Minimiperioden för omprövning av behandlingsbehovet bör innefatta minst två recidiv. Patienter med fortsatt betydande sjukdomsbesvär kan återuppta suppressionsbehandling.

### Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar

500 mg två gånger dagligen.

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom minskad clearance av penciklovir är relaterad till nedsatt njurfunktion, mätt med kreatininclearance, bör särskild uppmärksamhet iaktas beträffande doseringen hos patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsrekommendationer för vuxna med nedsatt njurfunktion framgår av tabell 1.



Tabell 1 Doseringsrekommendationer för vuxna med nedsatt njurfunktion.

<b>Indikation och grunddosering</b>	<b>Kreatininclearance [ml/min]</b>	<b>Dosjustering</b>
<b>Herpes zoster hos vuxna med normalt immunförsvar</b> 500 mg tre gånger dagligen i 7 dagar	≥ 60	500 mg tre gånger dagligen i 7 dagar
	40 till 59	500 mg två gånger dagligen i 7 dagar
	20 till 39	500 mg en gång dagligen i 7 dagar
	< 20	250 mg en gång dagligen i 7 dagar
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys i 7 dagar
<b>Herpes zoster hos vuxna med nedsatt immunförsvar</b> 500 mg tre gånger dagligen i 10 dagar	≥ 60	500 mg tre gånger dagligen i 10 dagar
	40 till 59	500 mg två gånger dagligen i 10 dagar
	20 till 39	500 mg en gång dagligen i 10 dagar
	< 20	250 mg en gång dagligen i 10 dagar
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys i 10 dagar
<b>Genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar – första gången episod av genital herpes</b> 250 mg tre gånger dagligen i 5 dagar	≥ 40	250 mg tre gånger dagligen i 5 dagar
	20 till 39	250 mg två gånger dagligen i 5 dagar
	< 20	250 mg en gång dagligen i 5 dagar
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys i 5 dagar
<b>Genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar – episodisk behandling av recidiverande genital herpes</b> 125 mg två gånger dagligen i 5 dagar	≥ 20	125 mg två gånger dagligen i 5 dagar
	< 20	125 mg en gång dagligen i 5 dagar
	Hemodialyspatienter	125 mg efter varje dialys i 5 dagar
<b>Genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar – episodisk behandling av recidiverande genital herpes</b> 500 mg två gånger dagligen i 7 dagar	≥ 40	500 mg två gånger dagligen i 7 dagar
	20 till 39	500 mg en gång dagligen i 7 dagar
	< 20	250 mg en gång dagligen i 7 dagar
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys i 7 dagar
<b>Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar</b>		

250 mg två gånger dagligen	≥ 40	250 mg två gånger dagligen
	20 till 39	125 mg två gånger dagligen
	< 20	125 mg en gång dagligen
	Hemodialyspatienter	125 mg efter varje dialys

---

**Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar**

500 mg två gånger dagligen	≥ 40	500 mg två gånger dagligen
	20 till 39	500 mg en gång dagligen
	< 20	250 mg en gång dagligen
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys

---

Hemodialyspatienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom 4 timmars hemodialys gav upp till 75% minskad plasmakoncentration av penciklovir ska famciklovir ges omedelbart efter dialys. Rekommenderad dosering för hemodialyspatienter framgår av tabell 1.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering. Data saknas för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering krävs ej såvida inte njurfunktionen är nedsatt.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för famciklovir hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

Famvir kan intas oberoende av måltid (se avsnitt 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Överkänslighet mot penciklovir.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion krävs dosjustering (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Famciklovir har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Omvandlingen av famciklovir till dess aktiva metabolit penciklovir kan vara nedsatt hos dessa patienter, vilket kan leda till lägre plasmakoncentration av penciklovir och därmed minskad effekt av famciklovir.

Zoster-behandling

Klinisk respons bör monitoreras noggrant, hos dessa patienter. Intravenös antiviral behandling bör övervägas när oral terapi inte anses ge tillfredställande effekt.

Patienter med komplicerad herpes zoster, dvs de med visceralt engagemang, spridd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovasikulära komplikationer bör ges intravenös antiviral behandling. Dessutom bör patienter med nedsatt immunförsvar som har zoster ophthalmicus eller de med stor risk för spridning av sjukdomen och patienter med engagemang av viscerala organ ges intravenös antiviral behandling.

### Överföring av genital herpes

Patienterna ska rådas att undvika samlag vid symtom även om den antivirala behandlingen har påbörjats. Under suppressiv behandling med antivirala medel är virusspridningen signifikant minskad, men överföring är fortfarande möjlig. Utöver behandling med Famvir rekommenderas patienter därför att skydda sig vid samlag.

### Övrigt (gäller för 125 mg och 250 mg)

Patienter med något av följande ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Andra läkemedels påverkan på famciklovir

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har identifierats.

Samtidig behandling med probenecid kan leda till ökad plasmakoncentration av penciklovir, den aktiva metaboliten av famciklovir, på grund av konkurrerande eliminationsväg.

Patienter som får 500 mg famciklovir tre gånger dagligen och som samtidigt får probenecid, ska därför följas noggrant med avseende på toxicitet. Om patienten upplever svår yrsel, somnolens, förvirring eller annan påverkan på det centrala nervsystemet, kan en dosreduktion till 250 mg famciklovir tre gånger dagligen övervägas.

Famciklovir behöver aldehydoxidase för omvandling till dess aktiva metabolit, penciklovir. Raloxifen har visats vara en potent hämmare av detta enzym *in vitro*. Samtidig administrering av raloxifen kan påverka bildningen av penciklovir och därmed effekten av famciklovir. När raloxifen ges samtidigt med famciklovir ska den kliniska effekten av den antivirala terapin följas noggrant.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

Det finns inga data som stödjer några särskilda rekommendationer hos fertila kvinnor. Patienter med genital herpes ska rådas att undvika sexuellt umgänge vid symtom även om behandling har påbörjats. Det rekommenderas att patienter skyddar sig vid sexuellt umgänge (se avsnitt 4.4).

### Graviditet

Det finns begränsade data (mindre än 300 graviditetsutfall) från användning av famciklovir hos gravida kvinnor. I kumulativa analyser, baserade på denna begränsade information, av både prospektiva och retrospektiva graviditetsrapporter sågs inga belägg för att läkemedlet orsakar några specifika fosterskador eller medfödda missbildningar. Djurstudier har inte visat några embryotoxiska eller teratogena effekter av famciklovir eller penciklovir (den aktiva metaboliten av famciklovir). Famciklovir ska endast användas under graviditet då behandlingens potentiella fördelar bedöms överväga eventuella risker.

### Amning

Det är inte känt om famciklovir utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat att penciklovir utsöndras i bröstmjolk. Om kvinnans hälsotillstånd nödvändiggör famciklovirbehandling kan avbrytande av amningen övervägas.

### Fertilitet

Kliniska data tyder inte på att famciklovir påverkar den manliga fertiliteten vid långtidsbehandling med orala doser på 250 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter som upplever yrsel, trötthet, förvirring eller annan påverkan på det centrala nervsystemet vid användning av Famvir ska dock avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

I kliniska studier rapporterades huvudvärk och illamående. Dessa var i allmänhet milda till måttliga och förekom med samma incidens hos patienter som erhöll placebo. Alla övriga biverkningar har tillkommit efter att läkemedlet godkänts för försäljning.

De poolade, globala, placebo- eller aktivt kontrollerade kliniska studierna (n=2326 för Famvir-armen) utvärderades retrospektivt för att en frekvenskategori skulle fås för alla biverkningar nämnda nedan. Följande tabell specificerar den beräknade frekvensen av biverkningar baserat på alla spontana rapporter och litteraturfall som har rapporterats för Famvir sedan introduktionen på marknaden. Biverkningarna (tabell 2) presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Biverkningar från kliniska prövningar och spontana biverkningsrapporter efter introduktion på marknaden

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Sällsynta:	Trombocytopeni.
<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga:	Förvirringstillstånd (främst hos äldre).
Sällsynta:	Hallucinationer.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Vanliga:	Yrsel.
Mindre vanliga:	Somnolens (främst hos äldre).
Ingen känd frekvens:	Krampanfall*.
<b>Hjärtat</b>	
Sällsynta:	Hjärtklappning.
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga:	Illamående, kräkningar, buksmärta, diarré.
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga:	Avvikande levervärden.
Sällsynta:	Kolestatisk ikterus.
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk chock*, anafylaktisk reaktion*.
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga:	Utslag, pruritus.
Mindre vanliga:	Angioödem (t ex ansiktsödem, ögonlocksödem, periorbitalt ödem, svalgödem), urtikaria.
Ingen känd frekvens:	Allvarliga hudreaktioner *(t ex erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys), överkänslighetsvaskulit.

\* Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen av Famvir via spontana fallrapporter och litteraturfall som inte har rapporterats i kliniska prövningar. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats på frivillig basis från en population av okänd storlek, är det inte möjligt att på ett tillförlitligt sätt beräkna frekvensen. Frekvens anges därför som "ingen känd frekvens". Generellt var biverkningarna i kliniska studier på patienter med nedsatt immunförsvar jämförbara med de som rapporterats från populationen med normalt immunförsvar. Illamående, kräkningar och patologiska levervärden rapporterades mer frekvent, särskilt vid högre doser.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering med famciklovir är begränsad. I händelse av överdosering ges lämplig understödande och symtomatisk behandling. Akut njursvikt har rapporterats hos patienter med befintlig njursjukdom då dosen av famciklovir inte reducerats med hänsyn till patientens grad av njurfunktionsnedsättning. Penciklovir är dialyserbart: plasmakoncentrationen minskar med ca 75% efter 4 timmars hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosider och nukleotider utom omvända transkriptashämmare, ATC-kod J05AB09

#### *Verkningsmekanism*

Famciklovir är en oral prodrug till penciklovir. Famciklovir omvandlas snabbt *in vivo* till penciklovir, som *in vitro* har aktivitet mot herpes simplex virusen (HSV typ 1 och 2), varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus och cytomegalovirus.

Den antivirala effekten av oralt administrerad famciklovir har visats i ett flertal djurmodeller: denna effekt beror på omvandling till penciklovir *in vivo*. I virusinfekterade celler fosforilerar det virala tymidinkinaset (TK) penciklovir till ett monofosfat som i sin tur omvandlas till penciklovirtrifosfat via cellulärt kinas. Detta trifosfat hämmar förlängningen av den virala DNA-spiralen genom att konkurrera med deoxyguanosintrifosfats inkorporering i växande viralt DNA och därigenom stoppa virusreplikeringen av viralt DNA. Penciklovirtrifosfat har en intracellulär halveringstid på 10 timmar i HSV-1-, 20 timmar i HSV-2- och 7 timmar i VZV-infekterade celler som odlats i cellodling. I oinfekterade celler som exponerats för penciklovir är koncentrationen av trifosfatet knappt påvisbar. Därför är sannolikheten för toxiska effekter på mammala värdceller låg och det är därför osannolikt att oinfekterade celler påverkas av penciklovir vid terapeutiska koncentrationer.

#### *Resistens*

Liksom för aciklovir är penciklovirresistens associerad med mutationer huvudsakligen i tymidinkinaset (TK)-genen som resulterar i minskad eller förändrad substratspecificitet hos detta enzym och i mycket mindre utsträckning i DNA-polymerasgenen. De flesta aciklovirresistenta kliniska isolat av HSV och VZV är också resistenta mot penciklovir, men korsresistens är inte alltid förekommande.

Resultat från 11 globala kliniska studier med penciklovir (topikal eller intravenös beredning) eller famciklovir på patienter med normalt eller nedsatt immunförsvar, inkluderande studier med upp till 12 månaders behandling med famciklovir, visade sammantaget en låg frekvens av penciklovirresistenta isolat: 0,2% (2/913) hos patienter med normalt immunförsvar och 2,1% (6/288) hos patienter med nedsatt immunförsvar. De resistenta isolaten upptäcktes vanligen i början av behandlingen eller i en placebogrupp. Resistens förekom, under eller efter behandling med famciklovir eller penciklovir, enbart hos två patienter med nedsatt immunförsvar.

#### *Klinisk effekt*

Placebokontrollerade studier och studier med aktiv kontroll på patienter med komplikationsfri herpes zoster, både med nedsatt och normalt immunförsvar, visade att famciklovir var effektivt vad gäller utläkning av lesioner. I en klinisk studie med aktiv kontroll visades att famciklovir var effektiv vid behandling av zoster ophthalmicus hos patienter med normalt immunförsvar.

Att famciklovir har effekt på patienter med normalt immunförsvar med första gångsepisod av genital herpes visades i tre studier med aktiv kontroll. Två placebokontrollerade studier på patienter med normalt immunförsvar och en studie med aktiv kontroll på HIV-infekterade patienter med recidiverande genital herpes visade att famciklovir var effektiv.

Två placebokontrollerade 12-månadersstudier på patienter med normalt immunförsvar och recidiverande genital herpes visade att patienter som behandlades med famciklovir fick signifikant färre antal recidiv jämfört med placebobehandlade patienter. Placebokontrollerade och okontrollerade studier med upp till 16 veckors behandlingslängd visade att famciklovir var effektivt vad gäller suppression av recidiverande genital herpes hos HIV-infekterade patienter. Den placebokontrollerade studien visade att famciklovir signifikant minskade antalet dagar med både symtomatisk och asymtomatisk HSV-spridning.

#### Pediatrik population

Experimentella orala granulat av famciklovir studerades hos 169 pediatrika patienter i åldrarna 1 månad till  $\leq 12$  år. Etthundra av dessa patienter var 1 till  $\leq 12$  år gamla och behandlades med famciklovir orala granulat (doserna varierade från 150 mg till 500 mg) antingen två (47 patienter med herpes simplex-infektioner) eller tre gånger (53 patienter med vattkoppor) dagligen i sju dagar. De resterande 69 patienterna (18 patienter 1 till  $\leq 12$  månader gamla, 51 patienter 1 till  $\leq 12$  år gamla) deltog i farmakokinetiska- och säkerhetsstudier med enkeldos av famciklovir orala granulat (doserna varierade från 25 mg till 500 mg). Viktbaserade doser av famciklovir användes för att få systemiska exponeringar av penciklovir som var likvärdiga med de systemiska exponeringar av penciklovir som observerades hos vuxna efter administrering av 500 mg famciklovir. Ingen av dessa studier innefattade kontrollgrupp, därför är det inte möjligt att dra någon slutsats gällande effekten av de studerade behandlingsregimerna. Säkerhetsprofilen var likvärdig med den som setts hos vuxna. Systemisk läkemedelsexponering hos spädbarn  $<6$  månader gamla var dock låg, vilket utgör hinder för bedömning av famciklovirs säkerhet hos denna åldersgrupp.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Allmänt

#### *Absorption*

Famciklovir är en oral prodrug till den antiviralt aktiva substansen penciklovir. Efter oral administrering absorberas och omvandlas famciklovir snabbt och i hög grad till penciklovir. Biotillgängligheten av penciklovir efter oral tillförsel av famciklovir var 77%. Vid administrering av famciklovir 125 mg, 250 mg eller 500 mg uppnås maximal plasmakoncentration (medelvärde 0,8 mikrogram/ml, 1,6 mikrogram/ml respektive 3,3 mikrogram/ml) efter ca 45 min.

Plasmakoncentrationen mätt över tiden är därför densamma för penciklovir efter engångsdos som vid upprepad dosering 2 eller 3 gånger dagligen, vilket inte tyder på ackumulering vid upprepad dosering av famciklovir.

Den systemiska biotillgängligheten (AUC) av penciklovir från oralt famciklovir påverkas inte av föda.

#### *Distribution*

Penciklovir och 6-deoxiprekursorerna binds i liten utsträckning (< 20%) till plasmaproteiner.

#### *Metabolism och eliminering*

Famciklovir elimineras huvudsakligen som penciklovir och dess 6-deoxiprekursorer, vilka utsöndras i urinen. Famciklovir i oförändrad form har ej påvisats i urinen. Tubulär sekretion bidrar till den renala eliminationen av penciklovir.

Den terminala halveringstiden av penciklovir i plasma, både efter engångsdosering och upprepad dosering av famciklovir, var cirka 2 timmar.

Data från kliniska studier har inte påvisat induktion av cytokrom P450-enzymerna eller hämning av CYP3A4.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Patienter med herpes zoster-infektion*

Okomplicerad herpes zoster-infektion förändrar inte farmakokinetiken av penciklovir i någon större utsträckning, mätt efter oral administrering av famciklovir. Den terminala halveringstiden i plasma av penciklovir hos patienter med herpes zoster var 2,8 timmar respektive 2,7 timmar efter en engångsdos och efter upprepad dosering av famciklovir.

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Mätbar plasmaclearance, njurclearance och hastighetskonstanten för elimination i plasma av penciklovir minskade linjärt med nedsättningen av njurfunktionen, både efter engångsdosering och upprepad dosering. Dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Mild eller måttligt nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på graden av biotillgänglighet av penciklovir efter oral administrering av famciklovir. Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Farmakokinetiken av penciklovir har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Omvandlingen av famciklovir till den aktiva metaboliten penciklovir kan vara nedsatt hos dessa patienter, vilket kan leda till lägre plasmakoncentrationer av penciklovir och därmed risk för minskad effekt av famciklovir.

##### *Pediatrika patienter*

Upprepad oral dosering av famciklovir (250 eller 500 mg tre gånger dagligen) till pediatrika patienter (6-11 år gamla) infekterade med hepatit B gav ingen märkbar effekt på farmakokinetiken av penciklovir jämfört med data från enkeldosering. Ingen ackumulering av penciklovir sågs. Hos barn (1-12 år gamla) med herpes simplex-infektion eller vattkoppor som fick orala enkeldoser av famciklovir (se avsnitt 5.1), ökade mätbart clearance av penciklovir icke-linjärt med kroppsvikten. Elimineringshalveringstiden i plasma för penciklovir tenderade till att minska med lägre ålder, från ett genomsnitt på 1,6 timmar hos patienterna i åldrarna 6-12 år gamla till 1,2 timmar hos patienterna i åldrarna 1-<2 år.

##### *Äldre (≥ 65 år)*

Baserat på jämförelser mellan studier var medelvärdet för AUC för penciklovir ca 30% högre och njurclearance för penciklovir ca 20% lägre hos äldre frivilliga försökspersoner (65-79 år), jämfört med yngre frivilliga efter oral administrering av famciklovir. Delvis kan dessa skillnader bero på skillnader i njurfunktion mellan dessa två åldersgrupper. Ingen dosjustering baserad på ålder rekommenderas, såvida inte njurfunktionen är nedsatt (se avsnitt 4.2).

##### *Kön*

Små skillnader i njurclearance av penciklovir mellan kvinnor och män har rapporterats och kan hänföras till könsskillnader i njurfunktion. Ingen dosjustering baserad på kön rekommenderas.



### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Allmäntoxicitet

Farmakologiska säkerhetsstudier och toxicitetsstudier med upprepad dosering visar inga särskilda risker för människa.

#### Gentoxicitet

I ett omfattande program av *in vivo*- och *in vitro*-tester, utformat för att upptäcka genmutation, kromosomskada och reparabel DNA-skada visades att famciklovir inte var gentoxiskt. Penciklovir har i likhet med andra substanser i denna grupp visats kunna orsaka mutationer/kromosomavvikelser i humana lymfocyter och i L5178Y muslymfomtestet vid koncentrationer som är åtminstone 25 gånger respektive 100 gånger högre än den maximala koncentrationen som uppnås i human plasma efter en oral engångsdos av famciklovir på 1500 mg. Penciklovir var negativt i det bakteriella Ames testet och det fanns inga bevis för ökad DNA-reparation *in vitro*. Penciklovir orsakade en ökad incidens av mikrokärnor i musbenmärg *in vivo* vid intravenös administrering av doser som är högtoxiska för benmärg ( $\geq 500$  mg/kg motsvarande  $\geq 810$  gånger den maximala humana dosen baserat på kroppsytekonvertering).

#### Karcinogenicitet

Vid höga doser till honråttor ökade incidensen av bröstadenokarcinom, vilket är en vanlig tumör hos den art av råttor som används i carcinogenicitetsstudier. Ingen effekt sågs på incidensen för neoplasier hos hanråttor som behandlats med doser på upp till 240 mg/kg/dag (motsvarande en human ekvivalent dos på 38,4 mg/kg eller 1,3 gånger den högsta rekommenderade totala dygnsdosen på 1500 mg famciklovir till en patient med en kroppsvikt på 50 kg) eller hos möss av båda könen vid doser på upp till 600 mg/kg/dag (motsvarande en human ekvivalent dos på 48 mg/kg eller 1,6 gånger den högsta rekommenderade totala dygnsdosen).

#### Reproduktionstoxicitet

Nedsatt fertilitet (inklusive histopatologiska förändringar i testiklarna, förändrad spermimorfologi, reducerad spermiekoncentration och -motilitet samt minskad fertilitet) observerades hos hanråttor efter 10 veckors dosering av 500 mg/kg/dygn (motsvarande en human ekvivalent dos på 80 mg/kg eller 2,7 gånger den högsta rekommenderade totala dygnsdosen). Dessutom noterades testikeltoxicitet i allmänna toxicitetsstudier. Dessa fynd var reversibla och har också observerats för andra substanser i denna klass. Djurstudier har inte uppvisat någon negativ effekt på fertiliteten hos honor vid doser på upp till 1000 mg/kg/dag (motsvarande en human ekvivalent dos på 160 mg/kg eller 5,3 gånger den högsta rekommenderade totala dygnsdosen). Studier på embryofetal utveckling visade inga tecken på biverkningar vid orala doser av famciklovir och intravenösa doser av penciklovir motsvarande 0,7 till 5,3 gånger den högsta rekommenderade totala dygnsdosen för famciklovir.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

125 mg

Tablettkärna: laktos, vattenfri  
natriumstärkelseglykollat (typ A)  
hydroxipropylcellulosa  
magnesiumstearat

Tablettdragering: hypromellos  
titandioxid (E171)  
makrogol 4000  
makrogol 6000

250 mg

Tablettkärna: laktos, vattenfri  
natriumstärkelseglykollat (typ A)  
hydroxipropylcellulosa

Tablettdragering:	magnesiumstearat hypromellos titandioxid (E171) makrogol 4000 makrogol 6000
500 mg	
Tablettkärna:	natriumstärkelseglykollat (typ A) hydroxipropylcellulosa magnesiumstearat
Tablettdragering:	hypromellos titandioxid (E171) makrogol 4000 makrogol 6000

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

125 mg tablett: 10, 30 och 112 tabletter: PVC/PCTFE-bliester med aluminiumfolie på baksidan.

250 mg tablett: 15 och 21 tabletter: PVC/PCTFE-bliester med aluminiumfolie på baksidan.

500 mg tablett: PVC/PCTFE bliesterförpackning med 21 tabletter med aluminiumfolie på baksidan.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekarna att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Phoenix Labs  
Suite 12, Bunkilla Plaza  
Bracetown Buiness Park  
Clonee, County Meath  
Irland

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

125 mg: 12160

250 mg: 11680

500 mg: 12161

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

125 mg

Datum för det första godkännandet: 24.6.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 8.7.2011

250 mg

Datum för det första godkännandet: 27.2.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 8.7.2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

31.01.2024