

## **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 tabletti sisältää 125 mg , 250 mg tai 500mg famsikloviiria.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

*125 mg tabl.:* Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, toisella puolella merkintä FAMVIR tai FV ja toisella puolella 125.

*250 mg tabl.:* Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, toisella puolella merkintä FAMVIR tai FV ja toisella puolella 250.

*500 mg tabl.:* Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, toisella puolella merkintä FAMVIR 500 tai 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 immunokompetenteilla aikuispotilailla

500 mg kolme kertaa päivässä seitsemän päivän ajan.

Hoito tulisi aloittaa niin pian kuin mahdollista *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 kreatiinipuhdistuman mittaamisella todettavissa olevaan munuaisten toiminnan heikkenemiseen liittyy pensikloviirin puhdistuman pieneneminen, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota. Annossuosituksot munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 Annossuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille

<b>Indikaatio ja nimellinen annoskäytäntö</b>	<b>Kreatiniini-puhdistuma [ml/min]</b>	<b>Mukautettu annoskäytäntö</b>
<b><i>Herpes zoster –infektio immunokompetenteilla aikuispotilailla</i></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 –infektio immuunipuutteisilla aikuispotilailla</i></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 immunokompetenteilla aikuispotilailla – sukuelinherpeksen ensimmäinen ilmaantuminen</i></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 immunokompetenteilla aikuispotilailla – toistuvan sukuelinherpeksen jaksottainen hoito</i></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

---

**Sukupuolierpes  
immuunipuutteisilla  
aikuispotilailla – toistuvan  
sukupuolierpeksen 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 sukupuolierpeksen  
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 sukupuolierpeksen  
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 s	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.

Pediatriiset 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.  
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 laktaasinpuutos 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 Raskaus ja imetys**

#### 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 keskivaikeita, ja niiden esiintyvyys oli samankaltainen lumelääkettä saaneilla potilailla. Kaikki muut haittavaikutukset on lisätty markkinoille tulon jälkeen.

Yhteensä 1 587 potilasta on saanut famsikloviiria suositusannoksin lumelääkkeellä (n=657) ja aktiivilääkkeellä (n=930) kontrolloiduissa tutkimuksissa. Nämä kliiniset lääketutkimukset arvioitiin retrospektiivisesti esiintyvyyden saamiseksi alla mainituille haittavaikutuksille. Haittavaikutuksille, joita ei koskaan havaittu näissä tutkimuksissa, ei 95 %:n luottamusvälin ylärajan oleteta olevan korkeampi kuin 3/X (perustuen ”kolmen sääntöön”), jossa X edustaa koko otoskokoa (n=1 587).

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 ( $< 1/10\ 000$ ),.

Taulukko 2 Haittavaikutukset

<b>Veri ja imukudos</b>	
Harvinaiset:	trombosytopenia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinaiset:	sekavuus
Harvinaiset:	hallusinaatiot
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset:	päänsärky
Yleiset:	huimaus, uneliaisuus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleiset:	pahoinvointi, oksentelu
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset:	poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Harvinaiset:	kolestaattinen ikterus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	

Yleiset:	ihottuma, kutina
Melko harvinaiset:	urtikaria, vakavat ihoreaktiot* (esim. <i>erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

\* Ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa; kategoria perustuu ”kolmen sääntöön”

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.

#### 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 tehoa seuraavia viruksia vastaan *in vitro*: *herpes simplex* (tyypit 1 ja 2), *varicella zoster*, 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 säilyy infektoituneissa soluissa yli 12 tuntia ja estää viruksen DNA-ketjun pidentymisen kilpailevalla deoksyguanosiinitrifosfaatin estolla jolloin pensikloviiritrifosfaatti liittyy viruksen kasvavaan DNA-ketjuun, josta seuraa viruksen DNA-replikaation pysähtyminen. 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, *Herpes simplex* -viruskantojen yleisin resistenssin muoto on tymidiinikinaasientsyymien tuotannon puute. Näiden tymidiinikinaasipuutteisten kantojen olettaisi yleisesti olevan ristiresistenttejä sekä pensikloviirille että asikloviirille.

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 merkitsevästi 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 potiaat

Kokeelliseen tarkoitukseen valmistettujen, famsikloviiriä sisältävien oraalarakeiden vaikutuksia arvioitiin 169:llä, 1 kuukauden - ≤ 12 vuoden ikäisellä pediatrisella potilaalla. Näistä potilaista 100 olivat iältään 1 - ≤ 12-vuotiaita, ja heitä hoidettiin famsikloviiriä sisältävillä oraalarakeilla (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 famsikloviiriä sisältävillä oraalarakeilla suoritettuihin, farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta selvittäneisiin kerta-annostutkimuksiin (annosväli: 25 mg - 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 aihiolääke. Famsikloviiri imeytyy suun kautta otettuna nopeasti ja laajasti ja muuttuu pensikloviiriksi. Pensikloviirin biologinen hyötyosuus oli famsikloviirin oraalisesta annostelusta 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-annoksen ja toistuvan annoksen 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 oraalisen annon jälkeen. Pensikloviirin terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli *herpes zoster* -potilailla 2,8 tuntia famsikloviirin kerta-annoksen 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 pediatriisilla 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-lineaarisisessa suhteessa. Pensikloviirin eliminaation puoliintumisajalla plasmasta todettiin taipumus lyhentyä sen mukaan, mitä nuoremasta potilaasta oli kyse. Arvo vaihteli keskimäärin 1,6 tunnista 6 - 12-vuotiailla potilailla aina 1,2 tuntiin 1 - < 2-vuotiailla potilailla saakka.

### 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 kromosomivaurioita, mutta se ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteeri- eikä nisäkäsolujärjestelmissä eikä lisääntynyttä DNA:n korjausta todettu *in vitro*.

#### Karsinogeenisuus

Korkeilla annoksilla naarasrotilla havaittiin rintarauhasen adenokarsinooman ilmaantuvuuden lisääntymistä. Rintarauhasen adenokarsinooma on yleinen kasvain tällä tutkimuksissa käytetyllä rottakannalla. Urosrotilla ja hiirten kummallakaan sukupuolella ei todettu vaikutusta kasvainten muodostumisen ilmaantuvuuteen.

#### Reproduktiotoksisuus

Urosrotilla todettiin fertiiliteetin heikkenemistä (mukaan lukien histopatologiset muutokset kiveksissä, muuttunut siittiöiden rakenne, alentunut siittiöiden määrä ja liikkuvuus sekä alentunut fertiiliteetti), kun niiden saama annos oli 500 mg/kg/vrk. Yleisissä toksisuustutkimuksissa havaittiin edelleen kivesten epiteelisolujen degeneratiivisia muutoksia. Kyseinen löydös oli palautuva ja havaittu myös muiden saman lääkeaineryhmän lääkkeillä. Eläintutkimukset eivät viitanneet negatiivisesta vaikutuksesta naarasten fertiiliteettiin.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### *Tabletin ydin:*

Hydroksiopropyyliselluloosa

Vedetön laktoosi (125 mg ja 250mg tabl.)

Natriumtärkkelysglykolaatti

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 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

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

500 mg tabletti: 21 tabletin PVC/PVDC-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**

Novartis Finland Oy  
Metsänneidonkuja 10  
FI-02130 Espoo  
Finland

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

125 mg tabletti: 12160

250 mg tabletti: 11680

500 mg tabletti: 12161

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

125 mg ja 500 mg tabl.: 24.6.1996/28.12.2004

250 mg tabl.: 27.2.1995/28.12.2004

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.10.2010