

LISA I

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E,
MANUSTAMISVIISI(DE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi</u> <u>väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Küpros	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Küpros	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Küpros	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Taani	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Taani	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi</u> <u>väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Soome	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Soome	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Soome	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Prantsusmaa	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Prantsusmaa	Oravir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Prantsusmaa	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Prantsusmaa	Oravir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi</u> <u>väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksamaa	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Saksamaa	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Saksamaa	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmtabletten	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Saksamaa	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Saksamaa	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmtabletten	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Saksamaa	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Saksamaa	Famciclovir-SB 250 mg Filmtabletten	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Saksamaa	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Saksamaa	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Kreeka	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi</u> <u>väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Kreeka	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Kreeka	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Ungari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungari	Famvir [®]	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Ungari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungari	Famvir [®]	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Taani	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Taani	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi</u> <u>väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	750 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itaalia	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itaalia	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itaalia	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Itaalia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itaalia	Famciclovir Sandoz	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Itaalia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itaalia	Famciclovir Sandoz	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi</u> <u>väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Itaalia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itaalia	Famciclovir Sandoz	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holland	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi</u> <u>väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Holland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holland	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holland	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Hispaania	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Hispaania	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Hispaania	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Hispaania	Famvir	750 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Rootsi	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi</u> <u>väljamõeldud</u> <u>nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Rootsi	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Rootsi	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Ühendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	125 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Ühendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	250 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Ühendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	500 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne
Ühendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	Famvir	750 mg	Õhukese polümeerikattega tabletid	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

FAMVIRI JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Famvir (famtsikloviir) lisati ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite nimekirja ning Euroopas heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete erinevuste kõrvaldamise ning nende ühtlustamise eesmärgil tehti esildis. Esildis hõlmas ravimi kõiki tugevusi (125 mg, 250 mg, 500 mg ja 750 mg) ning müügilube.

Famtsikloviir on viirusevastase nukleosiidianaloogi pentsikloviiri suukaudne eelravim, mis toimib *herpes simplex*'i (lihtohatise) viiruse tüüpide 1 (HSV-1) ja 2 (HSV-2) ning *varicella zoster*'i (vöötohatise) viiruse (VZV) suhtes.

Suukaudse manustamise järel muutub famtsikloviir presüsteemse metabolismi tulemusel ulatuslikult pentsikloviiriks. Pentsikloviiri absoluutne biosaadavus pärast manustamist famtsikloviirina on 77%. Nakatunud rakkudes muudab viiruse tümidünaas pentsikloviiri kiiresti pentsikloviirmonofosfaadiks, mis muutub rakukinaaside toimetel seejärel pentsikloviirtrifosfaadiks. Pentsikloviirtrifosfaat sarnaneb DNA koostisse kuuluva deoksüguanosiintrifosfaadiga (dGTP). Viiruse DNA-polümeraas haarab pentsikloviirtrifosfaadi dGTP asemel ekslikult nukleosiidi analoogina kasvava viiruse-DNA ahelasse, mis katkestab viiruse-DNA ahela ja peatab viiruse replikatsiooni. Seega on pentsikloviiril virustaatiline toime. Pentsikloviiri maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub üks tund pärast manustamist.

4.1 – Näidustused

Eri liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetes olid Famviril erinevad näidustused.

Pärast tutvumist olemasolevate andmete ja praeguse teaduskirjandusega pakkus inimravimite komitee välja järgmised ühtlustatud näidustused:

Varicella zoster'i viiruse (VZV) infektsioonid: **herpes zoster (vöötohatis)**

Famvir on näidustatud:

- **vöötohatise (*herpes zoster*) ja silma vöötohatise (*herpes zoster ophthalmicus*)** raviks **immuunpuudulikkuseta** täiskasvanutel (vt jaotis 4.4);
- vöötohatise raviks **immuunpuudulikkusega** täiskasvanutel (vt jaotis 4.4).

Herpes simplex'i viiruse (HSV) infektsioonid: **genitaalherpes**

Famvir on näidustatud:

- genitaalherpese **esmakordse episoodi** ja **retsidiiveeruvate** episoodide raviks **immuunpuudulikkuseta** täiskasvanutel;
- genitaalherpese **retsidiiveeruvate** episoodide raviks **immuunpuudulikkusega** täiskasvanutel;
- genitaalherpese **retsidiiveeruvate** episoodide supressiooniks **immuunpuudulikkuseta** ja **immuunpuudulikkusega** täiskasvanutel.

Kliinilised uuringud on läbi viidud üksnes neil HSV-infektsiooniga patsientidel, kellel immuunpuudulikkus on tingitud HIV¹-infektsioonist (vt jaotis 5.1).

Allpool on iga näidustuse kohta eraldi peetud arutelude kokkuvõtted.

a) VÖÖTOHATIS IMMUUNPUUDULIKKUSETA JA IMMUUNPUUDULIKKUSEGA TÄISKASVANUTEL

Ravimi esialgse registreerimisdokumentatsiooni aluseks on kesksed uuringud 007 ja 008. Uuring 007 oli randomiseeritud topeltpime topeltmääratud aktiivravikontrolliga uuring. Uuring 008 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring. Mõlemasse uuringusse võeti tüsistumata vöötohatisega immuunpuudulikkuseta patsiendid. Esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli aeg koorikute moodustumiseni esimeses nakatunud dermatoomi piirkonnas ravikavatsuslikus

¹ HIV: inimese immuunpuudulikkuse viirus

populatsioonis. Teised tulemusnäitajad olid aeg villide, haavandite ja koorikute kadumiseni, viiruse levimise perioodi kestus, aeg ägeda valu kadumiseni ning postherpeetilise neuralgia kestus. Uuring 008 näitas famtsikloviiri annuse 750 mg kolm korda ööpäevas olulist paremust võrreldes platseeboga nii uuringu esmase tulemusnäitaja kui ka mitme teise tulemusnäitaja osas. Samas võib platseebo kasutamist võrdlusravina pidada küsitavaks, sest sellel näidustusel on olemas aktiivne võrdlusravim, atsikloviir. Inimravimite komitee nõustus, et famtsikloviir lühendas oluliselt võõtohatise nahanähtude paranemise aega. Võõtohatise akuutses ravis kaasnes famtsikloviiri annuse 750 mg kolm korda ööpäevas kasutamisega villide kiirem kattumine koorikutega kui platseebo kasutamisel ning famtsikloviiri annused 750 mg ja 500 mg kolm korda ööpäevas lühendasid nii villide kui ka haavandite kadumise aega. Uuringu 007 ülesehituses leiti mõningaid puudujääke. Efektiivsuse peamise tulemusnäitaja osas ei õnnestunud uuringus paremust näidata, järeltõlgemine mittehalevuse analüüsi statistiliselt samade tulemuste alusel ei ole võimalik. Selle uuringu andmeid võib siiski pidada toetavateks.

Uuring 086 oli randomiseeritud topeltpime topeltimiteeritud aktiivravikontrolliga mitmekeskuseline uuring. Uuringusse võeti patsiendid, kellel oli luuüdi või parenhümatoomse elundi siirdamise järgse või pahaloomulise kasvaja ravist tingitud immuunpuudulikkus ja tüsistumata võõtohatise. Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel uuringuravi saamise ajal tekkisid uued nahakahjustused. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid aeg kahjustuste täieliku kattumiseni koorikutega, aeg täieliku paranemiseni ning valu ja kahjustuste leviku hindamine. Famtsikloviir oli efektiivne ravim võõtohatise ravis immuunpuudulikkusega patsientidel. Uute kahjustuste tekke ärahoidmisel oli famtsikloviir sama efektiivne kui atsikloviir ning mitte ühegi efektiivsuse parameetri osas ei täheldatud 2 uuringurühma vahel statistiliselt olulist erinevust. Famtsikloviiri harvema manustamise tõttu andsid patsiendid selle kasutamismugavusele parema hinnangu. Samas märgiti, et ehkki uuringu teiste tulemusnäitajate osas ei täheldatud statistiliselt olulist erinevust, ei olnud uuringu statistiline jõud mittehalevuse tõestamiseks piisav. Olemasolevatele andmetele tuginedes soovitas inimravimite komitee famtsikloviiri näidustuse võõtohatise raviks immuunpuudulikkuse ja immuunpuudulikkusega patsientidel heaks kiita.

b) SILMA VÕÕTOHATIS (*HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS*) IMMUUNPUUDULIKKUSETA
TÄISKASVANUTEL

Uuring 098 oli mitmekeskuseline randomiseeritud platseebokontrolliga topeltimiteeritud uuring, milles võrreldi famtsikloviiri annuses 500 mg kolm korda ööpäevas atsikloviiri 800 mg annusega viis korda ööpäevas. Uuringusse võeti patsiendid, kellel oli kolmnärvi (*n. trigeminus*) silmaharuga (*n. ophthalmicus*) piirduv võõtohatise. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel uuringu ajal (7-päevane ravifaas ja 6-kuuline jälgimisperiood) esinesid silmanärvi kahjustusele viitavad sümptomid.

Patsientide osakaal, kellel uuringu ajal täheldati silmanärvi haaratuse sümptomeid, oli famtsikloviiri ja atsikloviiri saanud patsientidel sarnane. Ka raskete sümptomitega patsientide osakaal oli mõlemas ravirühmas sarnane. Samas oli nende patsientide protsent, kellel täheldati uuringu ajal nägemisteravuse vähenemist, atsikloviirirühmas kaks korda suurem kui famtsikloviirirühmas. Uuringu esmaste ja teiste efektiivsuse tulemusnäitajate osas ei täheldatud famtsikloviiri- ja atsikloviirirühmade vahel statistiliselt olulist erinevust.

Inimravimite komitee nõustus, et mõlemad aktiivravimid vähendasid silmanärvi võõtohatise tüsistuste esinemissagedust; samas on vaieldav, kui suur on see vähenemine. Uuringu toimumise ajaks oli atsikloviirravi kliiniline kasulikkus hästi teada, atsikloviir oli silma võõtohatisega kaasnevate silmatüsistuste vähendamisel standardravim. Seetõttu ei kasutatud uuringus ka platseeboharu, mille tõttu on selle uuringu tulemuste alusel raske hinnata viirusevastaste ravimite absoluutset efektiivsust silmatüsistuste ennetamisel. Sellele vaatamata võib ravimata või platseebot saanud patsientide kohta kirjandusandmetele tuginedes väita, et famtsikloviir vähendab oluliste silmatüsistuste esinemissagedust.

Inimravimite komitee leidis, et olemasolevad andmed toetavad silma võõtohatise ravi näidustust immuunpuudulikkusega patsientidel.

c) GENITAALHERPES, ESMAKORDNE EPISOOD JA RETSIDIVEERUVAD EPISOODID
IMMUUNPUUDULIKKUSETA TÄISKASVANUTEL NING RETSIDIVEERUVAD EPISOODID
IMMUUNPUUDULIKKUSEGA TÄISKASVANUTEL

Uuringud 004, 011 ja 040 olid mitmekeskuselised randomiseeritud uuringud. Võrdlusravimina kasutati uuringutes atsikloviiri. Esmase tulemusnäitaja oli aeg viiruse levimise lõppemiseni. Uuringud 035 ja 036 olid randomiseeritud topeltpimedad platseebokontrolliga ja mitmekeskuselised uuringud, mille eesmärgiks oli võrrelda famtsikloviiri kolme annuse (125 mg, 250 mg ja 500 mg) efektiivsust ja ohutust platseeboga genitaalherpese retsidiveeruva episoodi akuutses ravis. Uuringusse kaasamiseks pidi patsientidel esinema genitaalpiirkonna nahakahjustus. Uuringud näitasid, et famtsikloviir oli retsidiveeruva genitaalherpese ravis tunduvalt efektiivsem kui platseebo. Samas on platseebokontrolli kasutamine mõlemas uuringus küsitav. Kesksed registreerimisuuringsid korraldati famtsikloviiri erinevaid annuseid saavate rühmadega.

Uuring 083 esitati eesmärgiga näidata famtsikloviiri efektiivsust immuunpuudulikkusega *herpes simplex*'i viiruse infektsiooniga patsientidel. See oli randomiseeritud, atsikloviiriga kontrollitud topeltpime topeltimeeritud mitmekeskuseline uuring, milles famtsikloviiri ja atsikloviiri võrreldi retsidiveeruva mukokutaanse *herpes simplex*'i viiruse infektsiooni haiglas alustatud episoodilist ravi HIV-infektsiooniga patsientidel. Uuringu esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid proportsioonide erinevuse (famtsikloviir miinus atsikloviir) usaldusvahemik. Famtsikloviiri võis pidada atsikloviiriga samaväärseks, kui kahepoolse 95% usaldusvahemiku ülemine piir oli alla 15%. Uuringu teisesed tulemusnäitajad olid nende patsientide osakaal, kellel uuringuperioodi (sh uuringuravimi mittevõtmise perioodi) vältel tekkisid uued nahakahjustused, aeg täieliku paranemiseni, aeg viiruse leviku lõppemiseni ja aeg nahakahjustustest tingitud valu lõppemiseni. Uuring 083 näitas, et famtsikloviir oli HIV-positiivsetel *herpes simplex*'i viiruse infektsiooni ravis sama efektiivne kui atsikloviir.

Inimravimite komitee leidis, et famtsikloviiri näidustus genitaalherpese esmaste ja retsidiveeruvate episoodide raviks immuunpuudulikkuseta patsientidel ning genitaalherpese retsidiveeruvate episoodide raviks immuunpuudulikkusega patsientidel on olemasolevatele andmetele tuginedes põhjendatud.

d) GENITAALHERPESE RETSIDIVEERUVATE EPISOODIDE SUPRESSIOON IMMUUNPUUDULIKKUSETA
JA IMMUUNPUUDULIKKUSEGA TÄISKASVANUTEL

Famtsikloviiri terapeutilise toime tõestuseks genitaalherpese supressioonil esitati ühe annuseleidmisuuringu (uuring 024) ja kahe keskse registreerimisuuringu (uuringud 033 ja 049) tulemused immuunpuudulikkuseta patsientidel ning ühe annuseleidmisuuringu (uuring 102) tulemused immuunpuudulikkusega patsientidel.

Kõik genitaalherpese supressiooni uuringud olid platseebokontrolliga. Kesksed registreerimisuuringsid 033 ja 049 immuunpuudulikkuseta patsientidel olid randomiseeritud topeltpimedad platseebokontrolliga uuringud. Uuringusse sobivad patsiendid said 52 nädala vältel randomiseeritult kas famtsikloviiri (125 mg kolm korda ööpäevas, 250 mg kaks korda ööpäevas või 250 mg kolm korda ööpäevas) või platseebot. Uuringu patsiendipopulatsioon hõlmas patsiente, kellel plaaniti kasutada supressioonravi. Uuringute 033 ja 049 tulemused näitasid famtsikloviiri olulist toimet retsidiveeruva genitaalherpese supressioonil.

Uuring 024 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles hinnati aeg esimese retsidiveeruva episoodini. Uuring näitas, et mõlemad kaks korda ööpäevas toimunud manustamise skeemid (125 mg ja 250 kaks korda ööpäevas) olid oluliselt paremad kui platseebo. Enamik tehtud analüüsides näitas, et üksnes famtsikloviiri annus 250 mg kaks korda ööpäevasoli oluliselt efektiivsem kui platseebo.

Uuring 102 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga ristuva ülesehitusega uuring, mille eesmärgiks oli hinnata suukaudse famtsikloviiri ohutust ja efektiivsust sümptomaatilise ning asümptomaatilise retsidiveeruva genitaalherpese supressioonil HIV-infektsiooniga patsientidel. Uuringus osalejad said 8 nädala vältel kaks korda ööpäevas randomiseeritult kas 500 mg famtsikloviiri või platseebot, sellele järgnes 7-päevane ravimi väljauhtmisperiood. Teisel 8-nädalasel raviperioodil said patsiendid seda ravimit, mida nad esimesel perioodil ei saanud. Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli viiruse päraku ja suguelundite piirkonnas leviku päevade arv (%).

Peamised teised tulemusnäitajad olid viiruse leviku päevade arv (%) mis tahes kehapiirkonnas ja lokaliseerimispetsiifilise viiruse leviku päevade arv (%) igal raviperioodil.

Kõik patsiendid, kes alustasid 1. uuringuperioodil ravimi võtmist, kaasati vastava perioodi ravikavatsuslikku analüüsi. Uuringusse võeti ja ravi said 48 patsienti. Neist 27 lõpetasid uuringu mõlemad perioodid. Uuringu esimesel perioodil katkestas osalemise 14 ja teisel perioodil 7 patsienti. Ravi katkestamise aja osas uuringurühmade vahel erinevust ei täheldatud. Uuringuperioodi võib pidada liiga lühikeseks, et usaldusväärselt hinnata famtsikloviiri profülaktilist toimet. Märgiti siiski, et patsientide osakaal, kellel 1. uuringuperioodil täheldati pärasoole ja suguelundite piirkonnas viiruse levikut, oli platseebot saanud patsientidel ligikaudu neli korda suurem kui famtsikloviiri saanud patsientidel. Erinevus nende patsientide osakaalus, kellel täheldati viiruse levikut, oli ravirühmade vahel statistiliselt oluline nii 1. uuringuperioodi kui ka kogu uuringuperioodi analüüsis.

Inimravimite komitee märkis, et võrdlevat uuringut atsikloviiriga ei ole korraldatud. Inimravimite komitee leidis siiski, et olemasolevad andmed toetavad famtsikloviiri retsidiveeruva genitaalherpese supressiooni näidustust täiskasvanud immuunpuudulikkusest ja immuunpuudulikkusega patsientidel.

4.2 – Annustamine ja manustamisviis

VÕÖTOHATIS

VÕÖTOHATIS IMMUUNPUUDULIKKUSETA TÄISKASVANUTEL

Erinevates kliinilistes uuringutes on hinnatud erinevaid annuseid ja annustamisskeeme (kaks või kolm korda ööpäevas). Olemasolevatele andmetele tuginedes leidis inimravimite komitee, et uuritud tulemusnäitajate osas on annustamisskeem 500 mg kolm korda ööpäevas efektiivsem kui 250 mg kolm korda ööpäevas. Samas ei olnud annusel 750 mg kolm korda ööpäevas eeliseid võrreldes annusega 500 mg kolm korda ööpäevas.

Inimravimite komitee kinnitas antud näidustuse korral annustamiseks 500 mg kolm korda ööpäevas 7 ööpäeva vältel.

VÕÖTOHATIS IMMUUNPUUDULIKKUSEGA PATSIENTIDEL

Uuringus 086 said immuunpuudulikkusega võõtohatisega patsiendid 10 ööpäeva vältel raviks famtsikloviiri annuses 500 mg kolm korda ööpäevas või atsikloviiri annuses 800 mg kolm korda ööpäevas. Famtsikloviiri annustamisskeem 500 mg kolm korda ööpäevas valiti uuringusse põhjusel, et see on immuunpuudulikkusega patsientidel suurim lubatud annus võõtohatise raviks. 10-ööpäevane raviperiood valiti selleks, et saavutada nn riskialtil populatsioonil maksimaalne efektiivsus.

Inimravimite komitee leidis, et näidustuse toetuseks esitatud uuringul (086) oli küll mitmeid puudusi (nt uuringu esmane tulemusnäitaja „uute nahakahjustuste teke ravimi kasutamise ajal” on küsitava väärtusega, uuringu statistiline jõud ei olnud piisav teiste tulemusnäitajate hindamiseks), aga näitas siiski sarnast famtsikloviiri efektiivsust atsikloviiri efektiivsusega annuses 5×800 mg ööpäevas.

Pakutud annustamisskeem (500 mg kaks korda ööpäevas) vastab ka enamikes liikmesriikides praegu kehtivatele ravisoovitustele ja kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõttele.

SILMA VÕÖTOHATIS IMMUUNPUUDULIKKUSETA TÄISKASVANUTEL

Uuringus 098 ei olnud famtsikloviiri annus 500 mg kolm korda ööpäevas halvem kui atsikloviir 5×800 mg ööpäevas. Inimravimite komitee märkis, et see annus vastab ka kirjanduses esitatud praegustele ravisoovitustele (Dworkin, R. H. et al., Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Annustamise osas antud näidustuse korral ei olnud liikmesriikide vahel erinevusi. Inimravimite komitee märkis, et uuring 098 oli nii oma ülesehituse kui ka tulemuste poolest piisava kvaliteediga. Seega kinnitati annustamiseks famtsikloviiri annus 500 mg kolm korda ööpäevas 7 ööpäeva vältel.

GENITAALHERPES

IMMUUNPUUDULIKKUSETA TÄISKASVANUD

ESMANE (ESIMENE) EPISOOD

Kesksetes registreerimisuuringutes (004, 011, 040) oli hinnatud erinevaid annuseid. Mitte üheski kolmest uuringust ei täheldatud esmase tulemusnäitaja osas statistiliselt olulisi erinevusi famtsikloviiri erinevaid annuseid saavate rühmade ja atsikloviiri saajate vahel. Uuringus 004 ei olnud famtsikloviiri annus 750 mg kolm korda ööpäevas esmase tulemusnäitaja osas parem kui famtsikloviiri annused 250 mg kolm korda ööpäevas või 500 mg kolm korda ööpäevas, mistõttu hilisemates uuringutes seda annust enam ei kasutatud.

Famtsikloviiri annuse 125 mg rühmas täheldati mõlemas uuringus suurema annuse rühmadega võrreldes efektiivsuse vähenemist mõne tulemusnäitaja osas. Famtsikloviiri annus 125 mg oli suuremate annustega võrreldes vähem efektiivne ka esmakordse haiguse episoodiga patsientidel, kellel tekkisid uued nahakahjustused pärast retroviirusevastase ravi alustamist. Et esmakordse haiguse episoodiga patsientidel on sümptomid tavaliselt raskemalt väljendunud kui retsidiveeruva episoodi korral (Sacks 1995), järeldati, et famtsikloviiri algannus 125 mg on suuremate annustega võrreldes vähem efektiivne. Famtsikloviiri annuste 250 mg ja 500 mg vahel ei täheldatud efektiivsuse tulemusnäitajate osas erinevust. Kõik famtsikloviiri annused olid hästi talutavad, kusjuures kõrvalnähtude iseloomu ja esinemissageduse osas famtsikloviiri erinevate annuste vahel erinevusi ei täheldatud. Seetõttu kinnitati genitaalherpese esimese episoodi raviks famtsikloviiri 250 mg annus kui väikseim efektiivne annus.

RETSIDIVEERUVA GENITAALHERPESE EPISOODILINE RAVI JA RETSIDIVEERUVA GENITAALHERPESE SUPRESSIOON

Episoodilise ravi osas liikmesriikides kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtete vahel erinevusi ei leitud, seetõttu leidis inimravimite komitee, et sobivaks famtsikloviiri annustamiseks antud näidustuse korral on 125 mg kaks korda ööpäevas.

Genitaalherpese retsidiveeruvate episoodide supressiooni osas vastab kehtivatele ravijuhistele annustamisskeem 250 mg kaks korda ööpäevas. Kahes keskses registreerimisuuringus oli hinnatud kolme annustamisskeemi: 125 mg kolm korda ööpäevas, 250 mg kaks korda ööpäevas ja 250 mg kolm korda ööpäevas. Kõik need annused olid mõlema asjakohase esmase tulemusnäitaja osas efektiivsemad kui platseebo. Veel pidas inimravimite komitee vajalikuks märkida, et uuringutes 033 ja 049 ei täheldatud annuse ning toime vahelist seost.

Inimravimite komitee märkis, et retsidiveeruva genitaalherpese episoodiliseks raviks soovitatav ööpäevane annus (125 mg kaks korda ööpäevas) immuunpuudulikkuseta patsientidel on väiksem kui retsidiveeruvate episoodide supressiooniks soovitatav annus (250 mg kaks korda ööpäevas).

Genitaalherpese episoodilise ravi ja supressioonravi annused immuunpuudulikkuseta patsientidel valiti välja mitme annusega läbi viidud sarnase ülesehitusega platseebokontrolliga uuringute põhjal. Esitati kahe uuringu (035 ja 036) andmed, milles famtsikloviiri kolme eri annust (125 mg, 250 mg ja 500 mg kaks korda ööpäevas 5 ööpäeva vältel) oli hinnatud retsidiveeruva genitaalherpese episoodilises ravis immuunpuudulikkuseta patsientidel. Kõik kolm annust olid nahakahjustuste paranemise aja, sümptomite kadumise aja ja viiruse leviku lõppemise aja osas oluliselt paremad kui platseebo. Kolme aktiivravirühma vahel efektiivsuse erinevusi ei täheldatud. Ka kõrvaltoimete iseloomu, esinemissageduse ja raskusastme vahel ei täheldatud aktiivravi- ega platseeborühma vahel erinevust. Seetõttu otsustati, et 125 mg kaks korda ööpäevas on väikseim efektiivne annus.

Famtsikloviiri annustamist genitaalherpese retsidiveeruvate episoodide supressiooniks immuunpuudulikkuseta patsientidel hinnati samuti kolmes uuringus. Annuse leidmise uuringus (024) leiti, et nii famtsikloviiri annus 125 mg kaks korda ööpäevas kui ka 250 mg kaks korda ööpäevas olid oluliselt paremad kui platseebo. Samas oli famtsikloviiri annus 250 mg kaks korda ööpäevas järgmise kliiniliselt kinnitatud genitaalherpese retsidiveeruva episoodi avaldumise supressioonil kõige efektiivsem.

Ehkki see näib ebaloogilisena, et soovitatav annus retsidiveeruva genitaalherpese supressiooniks on suurem kui annus, mida soovitatakse retsidiveeruva episoodi ägeda perioodi raviks, oli kliinilistes uuringutes kasutatud tulemusnäitajaks aeg järgmise kliiniliselt kinnitatud retsidiveeruva episoodini. Nimetatud tulemusnäitaja osas oli famtsikloviiri annus 250 mg kaks korda ööpäevasefektiivsem kui annus 125 mg kaks korda ööpäevas.

Kesksetes registreerimisuurings 033 ja 049 hinnati annustamisskeemi 250 mg kaks korda ööpäevas koos annustamisskeemidega 125 mg kolm korda ööpäevas ja 250 mg kolm korda ööpäevas. Kõik need annused olid kasutatud tulemusnäitajate osas (aeg esimese kliiniliselt kinnitatud ägenemiseni ja nende patsientide osakaal, kellel 6 kuu vältel ei täheldatud viroloogiliselt kinnitatud nahakahjustuse episoodi) paremad kui platseebo ja omavahel efektiivsusest sarnased.

Nimetatud kolme uuringu tulemuste alusel valiti genitaalherpese supressiooni annuseks 250 mg kaks korda ööpäevas, sest see oli uuringus 024 efektiivsem kui annused 250 mg üks kord ööpäevas ja 125 mg kaks korda ööpäevas. Selle efektiivsus oli tõendatud mitmes uuringus ning uuringutes 033 ja 049 ei leitud, et annusel 250 mg kolm korda ööpäevas oleks selle ees selgeid eeliseid.

Inimravimite komitee otsustas, et olemasolevad andmed toetavad valitud annuste efektiivsust ja ohutust: 125 mg kaks korda ööpäevas genitaalherpese retsidiveeruvate episoodide raviks ja 250 mg kaks korda ööpäevas genitaalherpese retsidiveeruvate episoodide supressiooniks.

IMMUUNPUUDULIKKUSEGA TÄISKASVANUD

RETSIDIVEERUVA GENITAALHERPESE EPISOODILINE RAVI

Famvir on näidustatud retsidiveeruva *herpes simplex*'i viiruse (HSV) infektsiooni episoodiliseks raviks HIV-infektsiooniga patsientidel, kellel soovitatavaks annustamisskeemiks on 500 mg kaks korda ööpäevas 7 ööpäeva vältel. Seega kinnitas inimravimite komitee piirangu retsidiveeruva genitaalherpese ravis HIV-infektsiooniga patsientidel, mis põhines vastava kliinilise uuringu (083) tulemustel.

Kombineeritud uuringute 102 ja 195 kokkuvõte kinnitab famtsikloviiri eeliseid HSV retsidiveeruvate episoodide supressioonil immuunpuudulikkuseta patsientidel võrreldes HIV-infektsiooniga patsientidel. Uuringus 102 oli HIV-infektsiooniga patsientide osakaal, kellel ei täheldatud haiguse kordumist, famtsikloviiri saanute seas 83% ja platseebot saanute seas 42%. Uuringus 195 ei täheldatud 90% HIV-infektsiooniga patsientidest 4-kuulise uuringuperioodi vältel kliiniliselt diagnoositud retsidiveeruvat genitaalherpest. Mõlema nimetatud uuringu tulemused on sarnased immuunpuudulikkuseta patsientidel tehtud uuringu (Mertz *et al.*, 1997) tulemustega, kus samuti ei täheldatud 90%-l famtsikloviiri saanud patsientidest 4-kuulise uuringuperioodi vältel viroloogiliselt kinnitatud genitaalherpest (platseeborühmas 48%). Ehkki uuringud 102 ja 195 olid väikesemahulised ja hõlmasid üksnes suhteliselt kitsast patsientide rühma, olid viiruse retsidiivi supressiooni tulemused eri uuringutes ühetaolised ja sarnased nii patsientidel, kelle CD4+-rakkude sisaldus oli alla 200 raku/mm³, kui ka neil, kellel oli üle selle. Aktiivravi kestus uuringutes oli üksnes 8 nädalat. Vaatamata sellele, et uuring 195 oli platseebokontrollita, kinnitab see siiski efektiivsust ka teiste tulemusnäitajate osas (viroloogiline/kliiniline retsidiiv).

Ehkki sellel näidustusel (rühmal) korraldatud kesksel registreerimisuurings (083) oli mõningaid puudusi, mis ei luba päris usaldusväärselt järeldada, et famtsikloviir annuses 500 mg kaks korda ööpäevas ei ole vähem efektiivne kui atsikloviir annuses 5 × 400 mg, märgiti siiski, et selle annustamisskeemi on heaks kiitnud enamik Euroopa Liidu liikmesriike. Ühes publikatsioonis (Strick *et al.* 2006) on käsitletud HSV supressiivse ja episoodilise ravi eeliseid ning puudusi HIV-infektsiooniga patsientidel. Publikatsioonis järeldatakse, et famtsikloviir annuses 500 mg kaks korda ööpäevas on efektiivne ja ohutu ravim HSV retsidiivide supressioonil HIV-infektsiooniga patsientidel. Seega kinnitas inimravimite komitee käesoleval näidustusel famtsikloviiri annustamisskeemiks 500 mg kaks korda ööpäevas 7 ööpäeva vältel.

RETSIDIVEERUVA GENITAALHERPESE SUPRESSIOON

Mõnii ravijuhis soovib annustamisskeemi 500 mg kaks korda ööpäevas. Teisi annustamiskeeme ei ole uuritud. Uuringus 102 võrreldi famtsikloviiri annust 500 mg kaks korda ööpäevas platseeboga. Kinnitatud ööpäevane annus nii retsidiveeruva genitaalherpese episoodiliseks raviks kui ka supressiooniks HIV-infektsiooniga patsientidel on 500 mg kaks korda ööpäevas. Soovitav annus HIV-infektsiooniga patsientide raviks on suurem kui immuunpuudulikkuseta patsientidel, sest nii kliiniline kogemus kui ka ravimi määramise analüüs näitavad, et HIV-infektsiooniga patsiendid vajavad adekvaatseks supressiooniks retroviirusevastaste ravimite suuremaid annuseid. Peale selle on kliinilistes uuringutes leitud, et famtsikloviiri annus 500 mg kaks korda ööpäevas on selles patsiendipopulatsioonis efektiivne, ohutu ja hästi talutav. Inimravimite komitee kinnitas antud annustamisskeemi.

Patsientide eripopulatsioonid

Inimravimite komitee kinnitas annustamissoovitused neerupuudlikkusega patsientidele, hemodialüüsravi saavatele neerupuudlikkusega patsientidele, maksapuudlikkusega patsientidele ja eakatele patsientidele. Famviiri manustamine ei ole ohutus- ja efektiivsusandmete puudumise tõttu soovitatav lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Famtsikloviiri 750 mg annus

Inimravimite komitee kinnitas erinevatel näidustustel eelpool kirjeldatud soovitatavad annused. Esitatud andmete hindamise alusel on suurim soovitatav famtsikloviiri annus 500 mg. Seega võib famtsikloviiri 750 mg tablette pidada kliiniliselt mittevajalikeks. Seetõttu soovitas inimravimite komitee nimetatud tugevuse müügiload liikmesriikides tühistada. Euroopa Majanduspiirkonna riikidest on 750 mg tablettidel hetkel müügiluba ainult Iirimaa, Ühendkuningriigis ja Hispaanias.

4.3 – Vastunäidustused

Jaotist ajakohastati, eemaldades patsiendipopulatsioonid, kellel ei ole uuringuid tehtud, sest see teave peab olema esitatud jaotises 4.4. Famviiri ei tohi kasutada, kui patsient on toimeaine, ravimi mis tahes abiaine või pentsikloviiri suhtes ülitundlik.

4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jaotisesse lisati teave kasutamise kohta patsientide eripopulatsioonides, mis varem oli jaotises 4.3. Peale selle muudeti hoiatuse sõnastust, et vaatamata viiruse leviku vähenemisele retroviirusevastaste ravimite kasutamisel on viiruse inimestevaheline ülekandumine siiski teoreetiliselt võimalik. Seetõttu peavad patsiendid hoiduma suguhühtest. Ka hiljutine Money, B. *et al.* publikatsioon kinnitab selle hoiatuse vajalikkust, mille inimravimite komitee ka kinnitas.

4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole tuvastatud. Famtsikloviir muutub *in vivo* kiiresti pentsikloviiriks, mis eritub organismist peamiselt renaalse ekskretsiooni teel. Probenetsiid, mis teadaolevalt inhibeerib orgaaniliste hapete transportsüsteemi, või ravimid, mis erituvad organismist peamiselt aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel, võivad tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise või konkureeriva mehhanismi kaudu mõjutada pentsikloviiri renaalset eliminatsiooni. Kirjanduses on andmeid, et probenetsiid mõjutab pentsikloviiriga struktuuri poolest sarnaste ainete eliminatsiooni, mille tõttu ei saa välistada koostoime esinemise võimalust famtsikloviiri/pentsikloviiri ja probenetsiidi vahel. Ülal kirjeldatud koostoimeteade alusel püstitati hüpotees, et probenetsiid võib suurendada pentsikloviiri kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) ligikaudu 50% võrra. Inimravimite komitee järeldas, et patsiente, kes saavad samal ajal ravi famtsikloviiri annusega 500 mg kolm korda ööpäevas ja probenetsiidiga, tuleb jälgida toksilise toime suhtes. Samuti lepiti kokku, et parim strateegia toksilisuse nähtude ilmnemisel on famtsikloviiri annuse vähendamine annuseni 250 mg kolm korda ööpäevas. Selle alusel muudeti ka ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastust.

Samuti ajakohastati lõiku teabega aldehüüdioksüdaasiga seotud koostoimete kohta. Famtsikloviiri muutumine pentsikloviiriks *in vivo* toimub kahes etapis: algul deatsetüülub famtsikloviir 6-deoksüpentsikloviiriks ja seejärel oksüdeerub 6-deoksüpentsikloviir pentsikloviiriks. Deatsetüülmist katalüüsib ensüüm aldehüüdioksüdaas. Hiljuti avaldati kaks publikatsiooni, mis käsitlevad inimese maksa aldehüüdioksüdaasi inhibeerimist *in vitro* uuringutes (Obach 2004; Obach *et al.*, 2004). Kõige tugevama toimega inhibiitor neis *in vitro* uuringutes oli raloksifeen.

4.6 – Rasedus ja imetamine

Jaotist ajakohastatikooskõlas jaotise 5.3 teabega, eriti meeste viljakuse teabe osas. Inimuuringutes ei ole täheldatud spermatooside arvu ega kontsentratsiooni muutusi, mis näitab, et loomkatsetes täheldatud testikulaartoksiline toime ei pruugi inimesel avalduda. Erinevalt toksikoloogiliste uuringute tulemustest, milles famtsikloviir avaldas testikulaartoksilist toimet rottidel, hiirtel ja koertel alates annusest 150 mg/kg, on kliinilised uuringud selgelt näidanud, et terapeutilises annuses 250 mg kaks korda ööpäevas (ligikaudu 6 mg/kg) ei mõjuta famtsikloviir inimese spermatogeneesi ega sperma kvaliteeti. Retsidiveeruva genitaalherpesega mehed talusid pikaajalist (52 nädalat) ravi famtsikloviiri annusega 250 mg kaks korda ööpäevas hästi, kusjuures famtsikloviiri ohutusprofiil uuringus oli sarnane platseebo ohutusprofiiliga.

Pikaajalise ravi järel famtsikloviiriga annuses 250 mg kaks korda ööpäevas ei ole spermaparameetrite osas täheldatud ühetaolisi muutusi. Samas ei saa välistada toimet meeste viljakusele famtsikloviiri suuremate annuste (nt 500 mg kolm korda ööpäevas) lühiaegsel kasutamisel. Selle alusel ajakohastati ka jaotist 4.6.

4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid, milles oleks hinnatud toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, ei ole korraldatud. Patsiendid peavad siiski teatud kõrvalnähtude avaldumisel hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

4.8 – Kõrvaltoimed

Kõrvalnähtude esinemissagedust ja loetelu ajakohastati kliinilistes uuringutes ning müügiloa andmise järel täheldatud kõrvalnähtude integreeritud analüüsi tulemuste kohaselt.

5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Vaadati läbi olemasolevad andmed viirusresistentsuse kohta famtsikloviiri suhtes ja lisati need jaotisesse. Puuduvad andmed resistentsuse suurenemise kohta famtsikloviiri suhtes, kuigi retroviirusevastaste ravimite kasutamine pidevalt suureneb. Seda aitavad selgitada asjaolud, et HSV põhjustab eluaegse latentse infektsiooni ja et suure enamiku isoleeritud resistentsete HSV viiruse tüvede patogeensus on metsikut tüüpi viirusega võrreldes vähenenud. Ravimi omaduste kokkuvõtte seda jaotist täiendati nüüdisaegsete teadmistega viirusliku resistentsuse suhtes.

5.2 – Farmakokineetilised omadused

Jaotis vaadati läbi, eelkõige patsientide eripopulatsioonide (nt eakad patsiendid) teave. Famtsikloviiri suukaudsel manustamisel eakatele vabatahtlikele (vanuses 65–79 a) oli pentsikloviiri keskmine AUC ligikaudu 30% võrra suurem ja kliirens ligikaudu 20% võrra väiksem kui noorematel vabatahtlikel. Osaliselt võib see erinevus olla seotud neerufunktsiooni erinevusega kahe vanuserühma vahel. Normaalse neerufunktsiooni korral ei ole ravimi annust vanematel patsientidel vaja vähendada.

5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Ajakohastati teavet testikulaarse epiteeli muutuste pöördumise kohta. Seda, et testikulaarsed muutused on suures osas pöörduvad, kinnitavad kroonilise toksilisuse uuringus tehtud tähelepanekud, mille

kohaselt testikulaarsed muutused taandarenesid peaaegu täiesti 12-nädalase taastumisperioodi vältel ja osaliselt veelgi lühema aja jooksul.

Inimravimite komitee arvates ei olnud müügiloa hoidja vastused päris rahuldavad. Komitee kiitis siiski heaks müügiloa hoidja võetud kohustuse spetsiaalselt jälgida pahaloomuliste kasvajate teket ravi ajal ja teatada neist tulevastes perioodilistes ohutusaruannetes.

Pakendi infoleht

Pakendi infoleht ajakohastati ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustamisel tehtud muutuste alusel.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Müügiloa hoidja ettepaneku ja vastuste hindamise tulemustest lähtudes ning pärast inimravimite komitee arutelusid kiitis komitee Famviri ja sarnaste nimetuste mitmesuguste ravimvormide korral heaks ravimiteabe ühtlustatud dokumendid.

Eelkõige ühtlustati näidustuste ja annustamise jaotisi.

Nõustuti müügiloa hoidja võetud kohustustega. Eespool kirjeldatust lähtudes leiab inimravimite komitee, et Famviri kasulikkus on suurem kui kaasnevad riskid ning et ravimiteabe ühtlustatud dokumendid võib heaks kiita..

Võttes arvesse, et

– esilise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;

– müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Farmviri ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas. Samuti soovitas komitee tühistada Famvir 750 mg õhukese polümeerkattega tablettide ja sarnaste nimetuste müügiload.

LISA III

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

[Täidetakse riiklikult]

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Varicella zoster (VZV) viirusinfektsioonid – Herpes zoster

Famvir on näidustatud

- *Herpes zoster*'i ja oftalmilise *Herpes zoster*'i raviks immunokompetentsetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4)
- *Herpes zoster*'i ravi immuunkomprimeeritud täiskasvanutel (vt lõik 4.4)

Herpes simplex (HSV) viirusinfektsioonid – genitaalherpes

Famvir on näidustatud

- genitaalherpese esma- ja korduvjuhtude raviks immunokompetentsetel täiskasvanutel (vt lõik 4.4)
- genitaalherpese korduvjuhtude raviks immuunkomprimeeritud täiskasvanutel
- korduva genitaalherpese supressiooniks immunokompetentsetel ja immuunkomprimeeritud täiskasvanutel.

Kliinilisi uuringuid ei ole HSV-infitseeritud immuunkomprimeeritud patsientidel läbi viidud muudel põhjustel kui HIV-infektsioon (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Herpes zoster'i infektsioon immunokompetentsetel täiskasvanutel

500 mg 3 korda ööpäevas 7 päeva vältel.

Ravi tuleb alustada võimalikult kohe pärast *Herpes zoster*'i diagnoosimist.

Herpes zoster'i infektsioon immuunpuudulikkusega täiskasvanutel

500 mg 3 korda ööpäevas 10 päeva vältel.

Ravi tuleb alustada võimalikult kohe pärast *Herpes zoster*'i diagnoosimist.

Genitaalherpes immunokompetentsetel täiskasvanutel

Genitaalherpese esmajuht: 250 mg 3 korda ööpäevas 5 päeva vältel. Raviga soovitatakse alustada võimalikult kohe pärast genitaalherpese esmajuhu diagnoosimist.

Genitaalherpese korduvjuhtude episoodiline ravi: 125 mg 2 korda ööpäevas 5 päeva vältel. Raviga soovitatakse alustada võimalikult kohe pärast prodromaalsete sümptomite (nt surin, sügelus, kipitus, valu) või lööbe teket.

Korduv genitaalherpes immuunkomprimeeritud täiskasvanutel

Korduva genitaalherpese episoodiline ravi: 500 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva vältel. Raviga soovitatakse alustada võimalikult kohe pärast prodromaalsete sümptomite (nt surin, sügelus, kipitus, valu) või lööbe teket.

Korduva genitaalherpese supressioon immunokompetentsetel täiskasvanutel

250 mg 2 korda ööpäevas. Pärast maksimaalselt 12 kuud kestnud pidevat viirusevastast ravi tuleb supressioonravi katkestada, et haiguse kordumise sagedus ja raskusaste ümber hinnata.

Ümberhindamise ajavahemik peab hõlmama minimaalselt kahte haiguse korduvjuhtu. Patsiendid, kellel raskekujuline haigus kordub, võivad supressioonravi jätkata.

Korduva genitaalherpese supressioon immuunkomprimeeritud täiskasvanutel

500 mg 2 korda ööpäevas.

Neerukahjustusega patsiendid

Kuna kreatiniini kliirensi mõõtetulemuste põhjal on pentsükloviiri kliirensi vähenemine seotud neerutalitluse langusega, tuleb neerutalitluse häiretega patsientide annustele pöörata erilist tähelepanu. Soovitavad annused neerukahjustusega täiskasvanutele on esitatud tabelis 1.

Tabel 1 Soovitavad annused neerukahjustusega täiskasvanutele

Näidustus ja nominaalne annus	Kreatiniini kliirens [ml/min]	Kohandatud annus
<i>Herpes zoster</i> immunokompetentsetel täiskasvanutel		
500 mg 3 korda ööpäevas 7 päeva vältel	≥ 60	500 mg 3 korda ööpäevas 7 päeva vältel
	40–59	500 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva vältel
	20–39	500 mg 1 kord ööpäevas 7 päeva vältel
	< 20	250 mg 1 kord ööpäevas 7 päeva vältel
	Hemodialüüsi patsiendid	250 mg pärast iga dialüüsi 7 päeva vältel
<i>Herpes zoster</i> immuunpuudulikel täiskasvanutel		
500 mg 3 korda ööpäevas 10 päeva vältel	≥ 60	500 mg 3 korda ööpäevas 10 päeva vältel
	40–59	500 mg 2 korda ööpäevas 10 päeva vältel
	20–39	500 mg 1 kord ööpäevas 10 päeva vältel
	< 20	250 mg 1 kord ööpäevas 10 päeva vältel
	Hemodialüüsi patsiendid	250 mg pärast iga dialüüsi 10 päeva vältel
Genitaalherpes immunokompetentsetel täiskasvanutel – genitaalherpese esmajuht		
250 mg 3 korda ööpäevas 5 päeva vältel	≥ 40	250 mg 3 korda ööpäevas 5 päeva vältel
	20–39	250 mg 2 korda ööpäevas 5 päeva vältel
	< 20	250 mg 1 kord ööpäevas 5 päeva vältel
	Hemodialüüsi patsiendid	250 mg pärast iga dialüüsi 5 päeva vältel
Genitaalherpes immunokompetentsetel täiskasvanutel – korduva genitaalherpese episoodiline ravi		
125 mg 2 korda ööpäevas 5 päeva vältel	≥ 20	125 mg 2 korda ööpäevas 5 päeva vältel
	< 20	125 mg 1 kord ööpäevas 5 päeva vältel

	Hemodialüüsi patsiendid	125 mg pärast iga dialüüsi 5 päeva vältel
Genitaalherpes <u>immuunkomprimeeritud</u> täiskasvanutel – korduva genitaalherpese episoodiline ravi		
500 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva vältel	≥ 40	500 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva vältel
	20–39	500 mg 1 kord ööpäevas 7 päeva vältel
	< 20	250 mg 1 kord ööpäevas 7 päeva vältel
	Hemodialüüsi patsiendid	250 mg pärast iga dialüüsi 7 päeva vältel
Korduva genitaalherpese supressioon immunokompetentsetel täiskasvanutel		
250 mg 2 korda ööpäevas	≥ 40	250 mg 2 korda ööpäevas
	20–39	125 mg 2 korda ööpäevas
	< 20	125 mg 1 kord ööpäevas
	Hemodialüüsi patsiendid	125 mg pärast iga dialüüsi
Korduva genitaalherpese supressioon <u>immuunkomprimeeritud</u> täiskasvanutel		
500 mg 2 korda ööpäevas	≥ 40	500 mg 2 korda ööpäevas
	20–39	500 mg 1 kord ööpäevas
	< 20	250 mg 1 kord ööpäevas
	Hemodialüüsi patsiendid	250 mg pärast iga dialüüsi

Hemodialüüsi saavad neerukahjustusega patsiendid

Kuna neljatunnise hemodialüüsi vältel väheneb pentsükloviiri kontsentratsioon plasmas 75%, tuleb famtsükloviiri manustada kohe pärast dialüüsi. Soovitavad annused hemodialüüsi patsientidele on lisatud tabelisse 1.

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge või keskmise maksakahjustusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad patsiendid (> 65 aastat)

Normaalse neerutalitluse korral ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed ja noorukid

Famvir'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Famvir'i manustamisel ei pea toidukordadega arvestama (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Ülitundlikkus pentsükloviiri suhtes.

Famvir on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus famtsükloviiri või Famvir'i ükskõik millise abiaine suhtes. Ravim on vastunäidustatud ka patsientidele, kellel on ilmnunud ülitundlikkus pentsükloviiri suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimi kasutamine neerukahjustusega patsientidel

Neerukahjustusega patsientide annuseid tuleb kohandada (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.9).

Ravimi kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole famtsükloviiri uuritud. Nendel patsientidel võib häiruda famtsükloviiri konversioon aktiivseks metaboliidiks, pentsükloviiriks, mille tulemusena on pentsükloviiri plasmakontsentratsioon madalam ja võib väheneda famtsükloviiri toime.

Ravimi kasutamine vöötohatise ravis

Oluline on kliinilise ravivastuse tähelepanelik jälgimine, eriti immuunkomprimeeritud patsientidel. Kui suukaudne viirusvastane ravi ei ole piisavalt efektiivne, tuleks kaaluda ravimi veenisest (intravenooset) manustamist.

Veenisest viirusvastast ravi tuleks rakendada patsientidel, kellel esineb komplitseeritud vöötohatis, nt patsiendid, kelle esinevad vistseraalne haaratus, dissemineerunud *zoster* infektsioon, motoorne neuropaatia, entsefaliit ning ajuveresoonte komplikatsioonid.

Peale selle tuleks veenisest viirusvastast ravi kasutada immuunkomprimeeritud patsientidel, kellel esineb oftalmiline *zoster* infektsioon või kellel esineb kõrge risk haiguse dissemineerumiseks ning vistseraalsete organite haaratuseks.

Genitaalherpese edasikandumine

Patsientidele tuleb öelda, et haigussümptomite olemasolul tuleb seksuaalvahekorda vältida isegi juhul, kui alustatud on viirusevastast ravi. Kuigi viirusevastase ravi ajal väheneb viiruste levimine oluliselt, on nakkuse ülekandumise oht siiski olemas. Lisaks famtsükloviiri ravile on patsientidele soovituslik olla turvalises seksuaalvahekorras.

Muu

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lappi laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime famtsükloviirile

Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole kindlaks tehtud.

Probenetsiidi samaaegne kasutamine võib suurendada pentsükloviiri plasma kontsentratsiooni taset, famtsükloviiri aktiivset metaboliiti, konkureerides eliminatsioonile.

Seega tuleb patsiente, kes manustavad famtsükloviiri annuses 500 mg 3 korda ööpäevas kombinatsioonis probenetsiidiga, jälgida toksiliste nähtude suhtes. Tugeva pearingluse, uimasuse, segasusseisundi või mõne teise kesknärvisüsteemi häire esinemise korral tuleb patsientidel kaaluda famtsükloviiri annuse vähendamist annuseni 250 mg-ni kolm korda ööpäevas.

Famtsükloviir muundetakse aktiivseks metaboliidiks pentsükloviiriks aldehüüdi oksüdaasi abil. Raloksifeen on *in vitro* katsetes leitud olevat tõhus antud ensüümi inhibiitor. Raloksifeeni samaaegne

manustamine famtsükloviiriga võib mõjutada pentsükloviiri teket ja seega vähendada famtsükloviiri tõhusust. Raloksifeeni samaaegsel manustamisel famtsükloviiriga tuleb viirusevastase ravi kliinilist efektiivsust tähelepanelikult jälgida.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Famtsükloviiri kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid (vähem kui 300 raseduse juhtu). Nimetatud väheste andmete põhjal ei tõestanud ei prospektiivsete ega ka retrospektiivsete rasedusjuhtude kumulatiivne analüüs, et ravim põhjustab spetsiifilisi defekte lootele või kaasasündinud väärarengut. Loomkatsetes ei ole famtsükloviiri ega pentsükloviiri (famtsükloviiri aktiivne metaboliit) kasutamisel embrüotoksilisust ega teratogeensust esinenud. Famtsükloviiri võib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui ravi võimalik kasu ületab raviga kaasnevad võimalikud riskid.

Imetamine

Famtsükloviiri eritumise kohta inimese rinnapiima andmed puuduvad. Loomkatsetes on näidatud, et pentsükloviir eritub rinnapiima. Kui naise seisund nõuab ravi famtsükloviiriga, tuleb kaaluda imetamise lõpetamist.

Fertiilsus

Kliinilistel andmetel ei mõjutanud famtsükloviir pärast pikaajalist ravi suukaudse annusega 250 mg 2 korda ööpäevas meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Famtsükloviiri toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Sellegi poolest, patsientidel, kellel esineb Famvir'i võtmise ajal peapööritust, unisust, segasust või teisi kesknärvisüsteemi häireid, peaksid hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on registreeritud peavalu ja iiveldust. Need kõrvalnähud olid üldjuhul kerged või mõõdukad ja esinesid sarnase sagedusega ka platseebot saanud patsientidel. Kõik teised kõrvaltoimed lisati turustamisjärgselt.

Famtsükloviiri on manustanud nii platseebokontrolli (n=657) kui ka aktiivse võrdlusravimiga (n=930) uuringutes kokku soovitatud annuses 1587 patsiendile. Nimetatud kliiniliste uuringute põhjal teostati retrospektiivne analüüs, mille käigus selgitati välja kõigi alljärgnevate kõrvaltoimete esinemissagedused. Kõrvaltoimete korral, mida nimetatud uuringutes kordagi ei täheldatud, eeldatakse, et 95% usaldusvahemiku ülemine piir ei ületa 3/X (nn „kolme reegli“ põhjal), kus X tähistab kogu valimimahtu (n=1587).

Kõrvaltoimed (Tabel 2) on järjestatud esinemissageduse alusel, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 2 Kõrvaltoimed

Vere ning lümfisüsteemi häired

Harv: Trombotsütopeenia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: Segasusseisund

Harv: Hallutsinatsioonid

Närvisüsteemi häired

Väga sage:	Peavalu
Sage:	Pearinglus, uimasus
Seedetrakti häired	
Sage:	Iiveldus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Kõrvalekalded maksanäitajates
Harv:	Kolestaatiline ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	Lööve, sügelus
Aeg-ajalt:	Urtikaaria, raskekujulised nahareaktsioonid* (nt multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs)

* Kliinilistes uuringutes ei täheldatud kordagi; esinemissageduse kategooria põhineb „kolme reegli“

Üldiselt olid kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimed sarnased immuunpuudulikel ja immunokompetentses populatsioonis registreeritud kõrvaltoimetega patsientidel. Sagedamini, eelkõige suuremate annuste korral on teatatud iiveldusest, oksendamisest ning kõrvalekaltest maksafunktsiooni näitajate osas.

4.9 Üleannustamine

Famtsükloviiri üleannustamise kohta on vähe andmeid. Üleannustamise korral on ravi, sõltuvalt olukorrast, toetav ja sümptomaatiline. Harvadel juhtudel on tekkinud äge neerupuudulikkus eelneva neeruhaigusega patsientidel, kellel famtsükloviiri annust ei vähendatud vastavalt neerufunktsioonile. Pentsükloviir on dialüüsiv: Neljatunnise hemodialüüsi jooksul väheneb kontsentratsioon plasmas ligikaudu 75%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Nukleosiidid ja nukleotiidid, välja arvatud pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: JO5AB09

Toimemehhanism

Famtsükloviir on pentsükloviiri suukaudne vorm. Famtsükloviir muundub *in vivo* kiiresti pentsükloviiriks, millel on *in vitro* *Herpes simplex*'i (HSV, tüübid 1 ja 2), *Varicella zoster*'i, Epstein-Barri viiruste ja tsütomegaloviiruse vastane toime.

Suukaudselt manustatud famtsükloviiri viirusevastast toimet on tõestatud mitmetel loomudel: selle toime põhjuseks on *in vivo* konversioon pentsükloviiriks. Viirusega nakatunud rakkudes fosforüleerib viiruse tümidiinkinaas pentsükloviiri monofosfaadiks, mille raku kinaasid omakorda muundavad pentsükloviirifosfaadiks. Pentsükloviirifosfaat püsib nakatunud rakkudes rohkem kui 12 tundi, inhibeerides seal viiruse DNA-ahelate elongatsiooni, inhibeerides konkureerivalt desoksüguanosiinrifosfaadi seostumist viiruse DNA sünteesitavatesse ahelatesse, takistades seega viiruse DNA replikatsiooni. Infitseerumata rakkudes, millele toimitakse pentsükloviiriga, on pentsükloviirifosfaadi kontsentratsioon vaevalt määratav. Seetõttu on ebatõenäoline, et ravim avaldaks imetajarakkudele toksilist toimet või terapeutilistes kontsentratsioonides pentsükloviir mõjutaks infitseerumata rakke.

Resistentsus

Nagu atsükloviir, on kõige sagedasemaks resistentsuse vormiks, mida on HSV tüvede hulgas leitud, puudulik tümidiinkinaasi (TK) ensüümi tootmine. Sellised TK-puudulikkusega tüved on üldjoontes ristuvalt resistentsed nii pentsükloviiri kui atsükloviiri suhtes.

Tulemused immunokompetentsetel või immuunpuudulikel patsientidel teostatud pentsükloviiri (paikne või intravenoosne ravimvorm) või famtsükloviiri 11 ülemaailmsest kliinilisest uuringust, sh uuringutest, milles patsiente raviti famtsükloviiriga kuni 12 kuu jooksul, on näidanud pentsükloviiri suhtes resistentsete isolaatide väikest üldist esinemissagedust: 0,2% (2/913) immunokompetentsetel patsientidel ja 2,1% (6/288) immuunpuudulikkusega patsientidel. Resistentseid isolaate leiti enamasti ravi alguses või platseebogrupis, resistentsust leiti famtsükloviiri või pentsükloviiri ravi ajal või pärast seda ainult kahel immuunpuudulikul patsiendil.

Kliiniline efektiivsus

Platseebokontrolliga ja aktiivse võrdlusravimiga uuringud nii komplitseerumata *Herpes zoster*'iga immunokompetentsetel kui ka immuunpuudulikel patsientidel näitas, et famtsükloviir oli löövete ravis tõhus. Aktiivse võrdlusravimiga kliinilises uuringus näidati, et famtsükloviir on oftalmilise *Herpes zoster*'i ravis tõhus ja hästi talutav immunokompetentsetel patsientidel.

Kolmes aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus on näidatud famtsükloviiri efektiivsust esimese genitaalherpese episoodi korral immuunkompetentsetel patsientidel. Kaks platseebokontrolliga uuringut immunokompetentsetel patsientidel ja üks aktiivse võrdlusravimiga uuring korduva genitaalherpese HIV-nakkusega patsientidel näitasid, et famtsükloviir on tõhus.

Kaks platseebokontrolliga 12kuulist uuringut korduva genitaalherpese immunokompetentsetel patsientidel näitasid, et famtsükloviiriga ravitud patsientidel oli platseebot saanud patsientidega võrreldes haigusjuhtude kordumissagedus oluliselt väiksem. Kuni 16nädalased platseebokontrolliga ja ilma kontrollita uuringud näitasid, et famtsükloviir vähendas HIV-nakkusega patsientidel tõhusalt genitaalherpese kordumist; platseebokontrolliga uuring näitas, et famtsükloviir vähendas oluliselt nii sümptomaatilise kui ka asümptomaatilise HSV levikuga päevade osakaalu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldomadused

Imendumine

Famtsükloviir on viirusevastase toimega ühendi pentsükloviiri suukaudne eelravim. Pärast suukaudset manustamist imendub famtsükloviir kiiresti ja muundub suurel määral pentsükloviiriks. Pentsükloviiri biosaadavus pärast famtsükloviiri suukaudset manustamist oli 77%. Keskmised maksimaalsed pentsükloviiri plasmakontsentratsioonid pärast 125 mg, 250 mg, 500 mg ja 750 mg famtsükloviiri suukaudset manustamist olid vastavalt 0,8 mikrogrammi/ml, 1,6 mikrogrammi/ml, 3,3 mikrogrammi/ml ja 5,1 mikrogrammi/ml ja saabusid keskmiselt 45 minutit pärast manustamist.

Pentsükloviiri plasma kontsentratsiooni-aja kõverad on sarnased pärast ühekordset ja korduvat (kaks või kolm korda ööpäevas) annustamist, sh näidates, et famtsükloviiri korduval manustamisel pentsükloviir ei kuhju.

Suukaudsest famtsükloviirist tekkiva pentsükloviiri süsteemse saadavuse (AUC) ulatus ei sõltu toidust.

Jaotumine

Pentsükloviir ja selle 6-deoksü prekursor seonduvad plasmaproteiinidega vähesel määral (< 20%).

Ainevahetus ja eliminatsioon

Famtsükloviir elimineerub peamiselt pentsükloviirina ja selle 6-deoksü prekursorina, mis erituvad uriiniga. Famtsükloviir muutumatul kujul ei ole uriinist määratav. Pentsükloviiri renaalne eliminatsioon sõltub tubulaarsekretsioonist.

Pentsükloviiri terminaalne plasma poolväärtusaeg on nii pärast famtsükloviiri ühekordset kui ka korduvat annustamist ligikaudu 2 tundi.

Prekliinilistest uuringutulemustest selgub, et ei esine tsütokroom P450 ensüümide induktsiooni ega CYP3A4 inhibeerimist.

Omadused eripopulatsioonides

Herpes zoster'i infektsiooniga patsiendid

Komplitseerumata *Herpes zoster'*i infektsioon ei muuda oluliselt pentsükloviiri farmakokineetilisi parameetreid, mõõdetuna pärast famtsükloviiri suukaudset manustamist. *Herpes zoster'*iga patsientidel on pentsükloviiri terminaalne plasma poolväärtusaeg pärast famtsükloviiri ühekordset ja korduvat annustamist vastavalt 2,8 h ja 2,7 h.

Neerukahjustusega patsiendid

Pentsükloviiri plasmakliirens, neerukliirens ja plasma eliminatsioonikiiruse konstant vähenesid nii pärast ühekordset kui ka korduvat manustamist lineaarses sõltuvuses neerufunktsiooni alanemisega. Neerupuudulikkusega patsientide puhul on annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge ja mõõdukas maksakahjustus ei mõjutanud pentsükloviiri süsteemset saadavust pärast famtsükloviiri suukaudset manustamist. Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientide korral annuse kohandamist ei soovitata (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole pentsükloviiri farmakokineetikat uuritud. Nimetatud patsientidel võib famtsükloviiri muundamine aktiivseks metaboliidiks pentsükloviiriks olla häiritud, mistõttu pentsükloviiri plasmakontsentratsioon on madalam ja seega võib famtsükloviiri tõhusus olla väiksem.

Eakad patsiendid (≥ 65 aastat)

Uuringutevaheline võrdlus näitas, et pärast famtsükloviiri suukaudset manustamist eakatele (65-79 aastastele) vabatahtlikele oli nende pentsükloviiri keskmine AUC umbes 30% kõrgem ja neerukliirens umbes 20% madalam kui noorematel vabatahtlikel. See erinevus võib osaliselt olla tingitud erinevustest kahe vanuserühma neerutalitluses. Vanusest sõltuvalt ei ole annuse kohandamine soovitatav, kui ei esine neerufunktsiooni häireid (vt lõik 4.2).

Sugu

Naistel ja meestel registreeriti pentsükloviiri neerukliirensi osas väikseid erinevusi, mis omistati neerufunktsiooni soolistele erinevustele. Sootunnuse alusel annuse kohandamist ei soovitata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Farmakoloogilise ohutuse ja kroonilise toksilisuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensus

Emastele rottidele suurte annuste manustamisel täheldati rinnanäärme adenokartsinoomi tekke sagenemist, mis on tavaliseks kasvajaks sellel rottide tüvel, mida kartsinogeensusu uuringutes kasutati. Isastel rottidel ja mõlemast soost hiirtel ei täheldatud toimet neoplaasia esinemissagedusele.

Reproduktsioonitoksilisus

Isastel rottidel, kellele manustati 500 mg/kg ööpäevas, täheldati viljakushäireid (sealhulgas histopatoloogilisi muutusi testises, muutusi spermatoosoidide morfoloogias, sperma hulga ja liikumisvõime vähenemist ning fertiilsuse langust). Enamgi veel, üldise toksilisuse uuringutes täheldati munandite epiteeli degeneratsiooni. See näht osutus aga pöörduvaks ja seda on täheldatud ka teiste samasse klassi kuuluvate ainete puhul. Negatiivset toimet emaste loomade fertiilsusele loomkatsetes ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

famtsükloviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

[Täidetakse riiklikult]

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

famtsükloviir

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Famvir ja sarnased nimetused (vaata Lisa I) 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

famtsükloviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Famvir on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Famvir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaj teada enne Famvir'i võtmist
3. Kuidas Famvir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Famvir'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON FAMVIR JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Famvir on viirusevastane ravim. Ravim peatab nakkust põhjustava viiruse paljunemise. Kuna viirus paljuneb nakkuse algstaadiumis, saate te ravist kõige enam kasu, kui alustate Famvir'i võtmist kohe pärast esimeste sümptomite ilmnemist.

Famvir'i kasutatakse kahte tüüpi viirusinfektsiooni raviks täiskasvanutel:

- Võõtohatis (*Herpes zoster*), see on viirusnakkus, mida põhjustab viirus *Varicella zoster* (sama viirus, mis põhjustab tuulerõugeid). Famvir peatab viiruse leviku organismis, nii et paranemine toimub kiiremini.
- Famvir'i kasutatakse ka silmaümbruse piirkonna või silma võõtohatise raviks (silma võõtohatis).
- Genitaalherpese. Genitaalherpes on viirusnakkus, mida põhjustab *Herpes simplex*'i viiruse tüüp 1 või 2, ja mis kandub tavaliselt edasi seksuaalkontakti teel. Viirus põhjustab suguelundite piirkonnas villide ja kipituse või sügeluse teket, mis võib olla valulik. Famvir'i kasutatakse genitaalherpese raviks täiskasvanutel. Inimesed, kellel genitaalherpes tekib sageli, võivad Famvir'i kasutada ka haigusepisoodide vältimiseks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE FAMVIR'I VÕTMIST

Ärge võtke Famvir'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) famtsükloviiri, lõigus 6 loetletud Famvir'i mõne koostisosa või pentsükloviiri (famtsükloviiri aktiivne metaboliit ja mõnede teiste ravimite koostisosa) suhtes.

Kui te arvate, et olete allergiline, **küsige arstilt nõu.**

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Famvir

- Kui teil on probleeme neerudega (või teil on varem esinenud). Sellisel juhul võib arst pidada vajalikuks anda teile väiksem Famvir'i annus.
- Kui teil on probleeme organismi immuunsüsteemiga.
- Kui teil on probleeme maksaga.

Kui mõni eelnevatest käib teie kohta, konsulteerige enne Famvir'i võtmist arstiga.

Lapsed ja noorukid (alla 18 aastased)

Famvir'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Hoidu teisi genitaalherpesega nakatamast

Kui te kasutate Famvir'i genitaalherpese raviks või supressiooniks või teil on varem esinenud genitaalherpes, peate te harrastama turvaseksi, sh kasutama kondoomi. See aitab vältida nakkuse edasikandumist teistele. Kui teil esinevad suguelunditel haavandid või villid, ei tohi te seksuaalvahekorras olla.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ravimtaimi ja ilma retseptita ostetud ravimeid.

Eriti oluline on informeerige arsti või apteekrit, kui te võtate alljärgnevaid ravimeid:

- Raloksifeen (kasutatakse osteoporoosi profülaktikaks ja raviks).
- Probenetsiid (kasutatakse podagra seotud kõrgeenenud vere kusi happesisalduse raviks ja penitsilliini tüüpi antibiootikumide sisalduse suurendamiseks veres) või muu neerudele toimiv ravim.

Famvir'i võtmine koos toidu ja joogiga

Famvir'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rääkige oma arstile, kui te olete rase või kahtlustate rasedust. Famvir'i ei tohi raseduse ajal kasutada, kui selleks ei ole selget vajadust. Arst räägib teile raseduse ajal Famvir'i võtmisega seonduvatest võimalikest ohtudest.

Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga. Famvir'i ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal, kui see ei ole hädavajalik. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Famvir'i võtmisega rinnaga toitmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Famvir võib põhjustada pearinglust, uimasust või segasust. **Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid**, kui teil esineb Famvir'i võtmise ajal mõni neist sümptomitest.

Oluline teave mõningate Famvir'i koostisainete suhtes

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga. Famvir 125 mg, 250 mg ja 500 mg (sõltuvalt riigist) tabletid sisaldavad laktoosi.

3. KUIDAS FAMVIR'I VÕTTA

Võtke Famvir'i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Ööpäevane annus ja ravi pikkus sõltuvad sellest, mis tüüpi viirusnakkus teil on – vt all pool. Arst määrab teile vajaliku annuse.

- Parima tulemuse saavutamiseks alustage ravimi kasutamist niipea kui võimalik pärast esimeste sümptomite ilmnemist.
- Genitaalherpese sümptomite esinemise ajal vältige seksuaalkontakte – isegi kui olete alustanud ravi Famvir’iga. See on vajalik sellepärast, et te võite herpesnakkuse partnerile edasi anda.
- Kui teil esineb või on esinenud probleeme neerudega, võib arst määrata teile Famvir’i väiksemas annuses.

Annustamine vöötohatise korral

Kui teie immuunsüsteemi talitus on normaalne, on soovitatav annus

- üks 500 mg tablett kolm korda päevas seitsme päeva vältel

Kui teie immuunsüsteemi talitus on langenud, on soovitatav annus

- üks 500 mg tablett kolm korda päevas kümne päeva vältel.

Annus genitaalherpese korral

Annus sõltub immuunsüsteemi seisundist ja infektsiooni staadiumist.

Kui teie immuunsüsteemi talitus on normaalne, kasutatakse järgmisi annuseid:

Esimese puhangu korral on soovitatav annus:

- üks 250 mg tablett kolm korda päevas viie päeva vältel.

Edasiste puhangute raviks on soovitatav annus:

- üks 125 mg tablett kaks korda päevas viie päeva vältel.

Edasiste puhangute vältimiseks on soovitatav annus:

- üks 250 mg tablett kaks korda päevas.

Arst ütleb teile, kui kaua te peate tablettide võtmist jätkama.

Kui teil on nõrgestatud immuunsüsteem, kasutatakse järgmisi annuseid:

Käesoleva puhangu raviks on soovitatav annus:

- üks 500 mg tablett kaks korda päevas seitsme päeva jooksul.

Edasiste puhangute vältimiseks on annus:

- üks 500 mg tablett kaks korda päevas.

Arst ütleb teile, kui kaua te peate tablettide võtmist jätkama.

Kui te võtate Famvir’i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem tablette, kui teile ette on nähtud, või kui keegi teine võtab kogemata teie tablette, pöörduge kohe arsti poole või minge haiglasse. Näidake neile oma tabletikarpi.

Liiga suures annuses Famvir’i võtmine võib kahjustada neerusid. Olemasolevate neeruprobleemidega inimestel võib see harva viia neerupuudulikkuse tekkeni, kui annust õigesti ei vähendata.

Kui te unustate Famvir’i võtta

Kui te unustate Famvir’i annuse võtta, manustage vahele jäänud annus esimesel võimalusel. Võtke järgmine annus vastavalt raviskeemile. Kui kahe annuse võtmise vahele jääb vähem kui tund aega, ärge võtke kahte annust, vaid jätke ununenud annus vahele. Veelgi enam, ärge võtke kahekordset annust, kui annus ununes eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Famvir põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Famvir'i kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mõõdukad.

Need kõrvaltoimed võivad esineda teatud sagedusega, mis on määratletud järgmiselt:

- väga sage (tekib rohkem kui ühel patsiendil 10st)
- sage (tekib 1...10 patsiendil 100st)
- aeg-ajalt (tekib 1...10 patsiendil 1000st)
- harv (tekib 1...10 patsiendil 10000st)

väga harv (tekib vähem kui ühel patsiendil 10000st)

Tõsised kõrvaltoimed, mis võivad esineda Famvir'iga on järgmised:

- **Äge villide teke** huulte, silmade, suuõõne, ninaõõne või genitaalide nahal või limaskestadel (need võivad olla tõsise allergilise nahareaktsiooni tunnused, teave esinemissageduse kohta on toodud allpool).
- **Seletamatud verevalumid**, punakad või lillakad laigud nahal või **ninaverejooksud** (need võivad olla vereliistakute arvu vähenemise tunnused, teave esinemissageduse kohta on toodud allpool).

Kui teil tekib mõni nendest kõrvaltoimetest, **võtke otsekohe ühendust arstiga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.**

Väga sagedased kõrvaltoimed

- peavalu

Sagedsed kõrvaltoimed

- halb enesetunne (iiveldus)
- oksendamine
- pearinglus
- väsimus
- lööve
- sügelus
- kõrvalekalded maksatalitluse testi tulemuses

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

- segasus
- äge nahareaktsioon

Harva esinevad kõrvaltoimed

- hallutsinatsioonid (asjade nägemine või kuulmine, mida ei ole tegelikult olemas)
- naha ja/või silmavalgete kollasus
- madal trombotsüütide arv

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS FAMVIR'I SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Famvir'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- [Täidetakse riiklikult].
- Mitte kasutada Famvir'i, mille pakend on kahjustatud või millel esineb rikkumise märke.

- Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Famvir sisaldab

[Täidetakse riiklikult]

Kuidas Famvir välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}.

[Täidetakse riiklikult]