

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio EU / ETA	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Itävalta	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Itävalta	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Itävalta	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypros	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypros	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Tanska	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Tanska	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU / ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Suomi	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Suomi	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Suomi	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison, Ranska	Oravir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison, Ranska	Oravir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksa	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksa	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Saksa	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU / ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Saksa	Famciclovir-Sandoz 250 mg Filmtabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Saksa	Famciclovir-Sandoz 500 mg Filmtabletten	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Saksa	Famciclovir-SB 250 mg Filmtabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Saksa	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Kreikka	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Kreikka	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Kreikka	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU / ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Unkari	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Unkari	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Tanska	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Tanska	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU / ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	750 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU / ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksa	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksa	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Saksa	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU / ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Alankomaat	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Alankomaat	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Alankomaat	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espanja	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espanja	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espanja	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espanja	Famvir	750 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Ruotsi	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU / ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Ruotsi	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Ruotsi	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	125 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	250 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	500 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Famvir	750 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

**EMAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
VALMISTEYHTEENVEDON, MYyntIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ FAMVIR JA MUITA KAUPPANIMIÄ (KATSO LIITE I)

Famvir (famsikloviiri) sisällytettiin valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistamista koskevaan tuoteluetteloon, ja lausuntopyyntöä koskeva menettely käynnistettiin. Menettelyn tarkoituksena oli yhtenäistää kansallisten valmisteyhteenvetojen poikkeavuudet EU:n jäsenvaltioiden välillä. Menettely kattoi kaikki vahvuudet (125 mg, 250 mg, 500 mg ja 750 mg) ja luvat.

Famsikloviiri on nukleosidianalogeihin kuuluvan viruslääkkeen pensikloviirin suun kautta annettava esiaste(aihiolääke), joka tehoaa Herpes simplex -viruksen tyyppiä 1 (HSV-1) ja 2 (HSV-2) sekä Varicella zoster -virusta (VZV) vastaan.

Kun famsikloviiri on annettu suun kautta, se käy läpi huomattavan alkukierron aineenvaihdunnan ja muuttuu pensikloviiriksi. Famsikloviirin annon jälkeen pensikloviirin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 77 prosenttia.

Virusten oma tymidiinikinaasi muuttaa pensikloviirin infektoituneissa soluissa nopeasti pensikloviirimonofosfaatiksi, joka puolestaan muuntuu solun kinaasien avulla pensikloviiritrifosfaatiksi. Pensikloviiritrifosfaatti muistuttaa deoksiganosiinitrifosfaattia (dGTP), joka on DNA:n osa. Viruksen DNA-polymeraasi ohjaa nukleosidianalogeihin kuuluvan pensikloviiritrifosfaatin viruksen pitenevään DNA-ketjuun dGTP:n sijasta, jolloin viruksen DNA-ketju katkeaa ja viruksen kopioituminen pysähtyy. Niinpä pensikloviiri on virostaatti. Pensikloviirin pitoisuus plasmassa on korkeimmillaan tunnin sisällä annostuksesta.

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Eri jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa määritettiin useita käyttöaiheita Famvirille.

Otettuaan huomioon käytettävissä olevat tiedot ja ajantasaisen tieteellisen tiedon lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavat yhtenäistetyt käyttöaiheet:

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

Famvir on tarkoitettu seuraaviin käyttöaiheisiin:

- **vyöruusun ja silmänseudun** vyöruusun hoito **immunokompetenteilla** aikuisilla (katso kohta 4.4)
- vyöruusun hoito **immuunipuutteisilla** aikuisilla (katso kohta 4.4).

Herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamat infektiot – genitaalierpes

Famvir on tarkoitettu seuraaviin käyttöaiheisiin:

- genitaalierpeksen **ensimmäisen ja uusiutuvien** aktiivisten vaiheiden hoito **immunokompetenteilla** aikuisilla
- genitaalierpeksen **uusiutuvien** aktiivisten vaiheiden hoito **immuunipuutteisilla** aikuisilla
- **Uusiutuvan** genitaalierpeksen estohoito **immunokompetenteilla** ja **immuunipuutteisilla** aikuisilla.

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty HSV-infektiopotilailla, joiden immuunipuutteisuus johtuu muusta syystä kuin HIV¹-infektiosta (katso kohta 5.1).

Seuraavassa on käyttöaiheittain jaetut kuvaukset käydystä keskustelusta.

a) VYÖRUUSU IMMUNOKOMPETENTEILLA JA IMMUUNIPUUTTEISILLA AIKUISILLA

Alkuperäiset rekisteröintiasiakirjat pohjautuivat kahteen keskeiseen tutkimukseen 007 ja 008. Tutkimus 007 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu aktiivisesti kontrolloitu kaksoislumetutkimus. Tutkimus 008 oli satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus. Kumpaankin tutkimukseen osallistui immunokompetentteja potilaita, joilla oli komplisoitumaton vyöruusu. Kummankin tutkimuksen tehokkuuden ensisijainen päätetapahtuma oli leesioden täydelliseen rupeutumiseen

¹ HIV: immuunikatovirus

kulunut aika ensisijaisen dermatomin alueella intent-to-treat-potilasryhmässä (ITT). Toissijaisia päätetapahtumia olivat vesirakkuloiden, haavaumien ja rupien häviämiseen kulunut aika; viruserityksen kesto; akuutin kivun loppumiseen kulunut aika sekä vyöruusun jälkeisen hermosäryn kesto.

Tutkimuksessa 008 famsikloviirin hoitoannoksen 750 mg t.i.d. (kolmesti päivässä) ja lumelääkkeen välillä ilmeni tilastollisesti merkitseviä eroja sekä ensisijaisissa että toissijaisissa päätetapahtumissa. Lumelääkkeen valintaa vertailukohdaksi pidettiin kuitenkin kyseenalaisena, kun käytettävissä olisi ollut aktiivinen hoitovaihtoehto asikloviiri. Lääkevalmistekomitea katsoi, että famsikloviiri nopeutti vyöruusun iho-oireiden parantumista huomattavasti. Vyöruusun akuutihoidossa famsikloviiriannos 750 mg t.i.d. aiheutti täydellisen rupeutumisen nopeammin kuin lumelääke, ja sekä annos 750 mg että 500 mg t.i.d. nopeutti vesirakkuloiden ja haavaumien häviämistä. Tutkimuksen 007 suunnittelu katsottiin osin puutteelliseksi. Paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna ei osoitettu pääasiallisten päätetapahtumien osalta eikä päätelmiä voitu tehdä, sillä yhdenvertaisuutta koskevat tulokset eivät olleet tilastollisesti poikkeavia. Tietoja pidettiin kuitenkin tukevinä.

Tutkimus 086 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivisesti kontrolloitu monen keskuksen välinen kaksoislumetutkimus. Potilaat hyväksyttiin tutkimukseen, jos he olivat immuunipuutteisia luuydinsiirron, kiinteän elimen siirron tai onkologisen hoidon jälkeen ja jos heillä oli komplisoitumaton vyöruusu.

Ensisijainen tehokkuusparametri oli niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni uusia leesioita tutkimuslääkityksen aikana. Toissijaisia tehokkuusparametreja olivat leesioden täydelliseen rupeutumiseen kulunut aika, täydelliseen parantumiseen kulunut aika sekä kivun ja infektion leviämisen arviointi. Famsikloviiri osoittautui tehokkaaksi immuunipuutteisten vyöruusupotilaiden hoidossa. Sen teho vastasi asikloviiria uusien leesioden muodostumisen ehkäisyssä, eikä kahden hoitoryhmän välillä ollut merkittäviä eroja minkään tehokkuusparametrin osalta. Lisäksi famsikloviirin pitkät annosteluvälit lisäsivät hoitomyöntyvyyttä. Lääkevalmistekomitea pani kuitenkin merkille, että vaikka toissijaisten päätetapahtumien tulokset eivät viitanneet eroihin, tutkimusta ei ollut tarkoitettu yhdenvertaisuuden osoittamiseen.

Lääkevalmistekomitea piti käytettävissä olevien tietojen perusteella vyöruusun hoitoa immunokompetenteilla ja immuunipuutteisilla potilailla suositeltavana käyttöaiheena.

b) SILMÄNSEUDUN VYÖRUUSU IMMUNOKOMPETENTEILLA AIKUISILLA

Tutkimus 098 oli monen keskuksen välinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu kaksoislumetutkimus, jossa famsikloviiriannosta 500 mg t.i.d. verrattiin viidesti päivässä annettavaan 800 mg:n asikloviiriannokseen. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli paikallistunut vyöruusu kolmoishermon silmähaarassa. Tehokkuuden ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni silmäoireita tutkimuksen aikana (7 päivän hoitajakson ja 6 kuukauden seurantajakson aikana).

Potilaita, joilla ilmeni silmäoireita tutkimuksen aikana, oli yhtä suuri määrä famsikloviiria ja asikloviiria saaneiden keskuudessa. Molemmissa hoitoryhmissä oli myös yhtä suuri määrä potilaita, joilla ilmeni vakavia silmäoireita. Näkökyvyn heikkeneminen tutkimuksen aikana oli asikloviiria saaneiden keskuudessa kaksi kertaa yleisempää kuin famsikloviiria saaneiden keskuudessa.

Ensisijaisissa tai toissijaisissa tehokkuuden päätetapahtumissa ei ollut merkittäviä eroja.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että aktiiviset hoidot vähensivät silmänseudun vyöruusun aiheuttamien komplikaatioiden määrää, mutta vaikutuksen laajuus on kiistanalainen. Tutkimuksen teettämisaikana asikloviirihoitoon kliiniset hyödyt oli osoitettu selvästi, ja asikloviiri oli silmänseudun vyöruusuun liittyvien silmäkomplikaatioiden vakiintunut hoitomuoto. Siksi tutkimuksessa ei käytetty lumelääkettä saaneiden tutkimushaaraa, joten tutkimuksessa käytettyjen viruslääkkeiden absoluuttista tehoa silmäkomplikaatioiden ehkäisyssä on vaikea arvioida. Famsikloviiri näytti silti vähentävän merkittävien silmäoireiden määrää, kun tietoja verrataan tieteellisessä kirjallisuudessa raportoituihin hoitamattomiin ja lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että käytettävissä olevat tiedot tukevat käyttöaihetta silmänseudun vyöruusun hoito immunokompetenteilla aikuisilla.

c) GENITAALIERPEKSEN ENSIMMÄISET JA UUSIUTUVAT AKTIIVISET VAIHEET
IMMUNOKOMPETENTEILLA AIKUISILLA JA UUSIUTUVAT AKTIIVISET VAIHEET
IMMUUNIPUUTTEISILLA AIKUISILLA

Tutkimukset 004, 011 ja 040 olivat satunnaistettuja ja monen keskuksen välisiä. Asikloviiria käytettiin vertailuvalmisteena, ja ensisijainen päätetapahtuma oli viruserityksen loppumiseen kulunut aika. Tutkimukset 035 ja 036 olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja ja monen keskuksen välisiä, ja niiden tarkoituksena oli verrata kolmen famsikloviiriannoksen (125 mg, 250 mg ja 500 mg) ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta genitaaliherpeksen uusiutuvien aktiivisten vaiheiden akuuttihoiossa. Tutkimukseen hyväksyttiin vain potilailla, joilla oli leesioita genitaalialueella. Nämä tutkimukset osoittivat, että famsikloviiri oli merkittävästi lumelääkettä parempi uusiutuvan genitaaliherpeksen hoidossa. Kummankin tutkimuksen lumekontrollin valinta oli kuitenkin kyseenalainen. Keskeisten tutkimusten famsikloviirin annostuksen tutkimushaarat poikkesivat toisistaan.

Tutkimuksen 083 oli tarkoitus osoittaa teho immuunipuutteisilla potilailla, joilla on Herpes simplex -virusinfektio. Tutkimus oli satunnaistettu, asikloviirikontrolloitu, kaksoissokkoutettu monen keskuksen välinen kaksoislumetutkimus, jossa famsikloviiria verrattiin asikloviiriin HIV-potilaiden uusiutuvien mukokutaanisten Herpes simplex -virusinfektioiden sairaalassa aloitetussa aktiivisen vaiheen hoidossa. Ensisijaisen tehokkuusparametrin osalta hoitovaikutuksia arvioitiin osuuskien erojen luottamusväleillä (famsikloviiri miinus asikloviiri). Famsikloviirin katsottiin vastaavan asikloviiria, jos kaksipuolisen 95-prosentin luottamusvälin yläraja oli alle 15 prosenttia. Toissijaisia muuttujia olivat niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni uusia leesioita tutkimuksen aikana (mukaan lukien aika, jolloin tutkimuslääkitystä ei annettu), täydelliseen parantumiseen kulunut aika, viruserityksen loppumiseen kulunut aika ja leesion aiheuttaman kivun lakkaamiseen kulunut aika. Tutkimus 083 osoitti, että famsikloviiri oli yhtä tehokas kuin asikloviiri HIV-positiivisten potilaiden Herpes simplex -infektion hoidossa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä olevat tiedot tukivat käyttöaiheita genitaaliherpeksen ensimmäisten ja uusiutuvien aktiivisten vaiheiden hoito immunokompetenteilla potilailla ja genitaaliherpeksen uusiutuvien aktiivisten vaiheiden hoito immuunipuutteisilla potilailla.

d) UUSIUTUVAN GENITAALIERPEKSEN ESTOHOITO IMMUNOKOMPETENTEILLA JA
IMMUUNIPUUTTEISILLA AIKUISILLA

Famsikloviirista genitaaliherpeksen estohoidossa saadun hyödyn tueksi esitettiin yksi annoksen määrittämistä koskeva tutkimus (tutkimus 024) ja kaksi keskeistä tutkimusta (tutkimukset 033 ja 049), jotka koskivat immunokompetentteja potilaita, sekä yksi annoksen määrittämistä koskeva tutkimus (tutkimus 102), joka koski immuunipuutteisia potilaita.

Kaikki genitaaliherpeksen estohoitoa koskevat tutkimukset olivat lumekontrolloituja. Immunokompetenttien potilaiden keskeiset tutkimukset 033 ja 049 olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja tutkimuksia. Hyväksyntäehdot täyttävät potilaat satunnaistettiin saamaan joko famsikloviiria (125 mg t.i.d., 250 mg b.i.d. tai 250 mg t.i.d.) tai lumelääkettä 52 viikon ajan. Potilasryhmä koostui potilaista, joille harkittiin estohoitoa. Tutkimusten 033 ja 049 tulokset osoittivat, että famsikloviiri ehkäisi genitaaliherpeksen uusiutumista merkittävästi. Tutkimus 024 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa tarkasteltiin ennen ensimmäistä uusiutumista kulunutta aikaa. Tulokset osoittivat, että molemmat kahdesti päivässä (b.i.d.) annettavat hoidot (125 mg ja 250 mg b.i.d.) olivat merkittävästi parempia kuin lumelääke. Useimmissa tehdyissä analyyseissa famsikloviiriannoksella 250 mg b.i.d. saavutettiin merkitsevästi paremmat tulokset kuin lumelääkkeellä.

Tutkimus 102 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaihtovuoroinen tutkimus, jossa arvioitiin suun kautta annetun famsikloviirin turvallisuutta ja tehoa HIV-potilaiden oireellisen ja oireettoman uusiutuvan genitaaliherpeksen estohoidossa. Potilaat satunnaistettiin saamaan 500 mg famsikloviiria tai lumelääkettä kahdesti päivässä 8 viikon ajan, minkä jälkeen seurasi 7 vuorokauden lääkkeetön jakso ja sitten toinen 8 viikon jakso, jonka aikana potilaat saivat toista hoitoa kuin ensimmäisen jakson aikana. Ensisijainen tehokkuusparametri oli niiden päivien määrä (prosentteina), joina viruseritystä tapahtui anogenaaliselta alueelta. Tärkeimmät toissijaiset tehokkuusparametrit olivat niiden päivien määrä (prosentteina), joina viruseritystä tapahtui miltä tahansa alueelta, sekä

niiden päivien määrä (prosentteina), joina aluekohtaista viruseritystä tapahtui kunkin hoitojakson aikana.

Kaikki jaksolla 1 tutkimuslääkitystä saaneet potilaat olivat mukana kyseisen jakson ITT-analyysissä. 48 potilasta osallistui tutkimukseen ja sai hoitoa. Näistä vain 27 oli mukana tutkimuksen loppuun asti. Yhteensä 14 potilasta keskeytti jaksolla 1 ja 7 potilasta jaksolla 2. Keskeytysajassa ei ilmennyt eroja hoitoryhmien välillä. Tutkimuksen kestoa pidettiin liian lyhyenä, jotta famsikloviirin ennalta ehkäisevää tehoa olisi voitu arvioida luotettavasti. Lääkevalmistekomitea pani kuitenkin merkille, että viruseritys anogenitaalisen alueelta jaksolla 1 oli lumelääkeryhmässä noin neljä kertaa yleisempää kuin famsikloviiriryhmässä ja että hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero niiden potilaiden määrässä, joilla oli viruseritystä, sekä jaksolla 1 että ristikkäisanalyysissä.

Lääkevalmistekomitea totesi, ettei vertailututkimusta asikloviirin kanssa ollut tehty. Se myönsi kuitenkin, että käytettävissä olevat tiedot tukivat käyttöaihetta uusiutuvan genitaalieropeksen estohoito immunokompetenteilla ja immuunipuutteisilla aikuisilla.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

HERPES ZOSTER

VYÖRUUSU IMMUNOKOMPETENTEILLA AIKUISILLA

Useita annoksia ja annostusohjelmia (b.i.d., t.i.d.) tutkittiin eri kliinisissä kokeissa.

Lääkevalmistekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että annostusohjelma 500 mg t.i.d. näytti olevan tutkittujen päätetapahtumien osalta tehokkaampi kuin 250 mg t.i.d..

Annostusohjelmasta 750 mg t.i.d. ei näyttänyt olevan mitään etua verrattuna annostusohjelmaan 500 mg t.i.d.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi tätä käyttöaihetta varten annoksen 500 mg t.i.d. 7 päivän ajan.

VYÖRUUSU IMMUUNIPUUTTEISILLA AIKUISILLA

Tutkimuksessa 086 hoidettiin immuunipuutteisia potilaita, joilla oli vyöruusu, 10 päivän ajan famsikloviirilla (500 mg t.i.d.) tai asikloviirilla (800 mg t.i.d.). Famsikloviirin annostusohjelma 500 mg t.i.d. valittiin edustamaan suurinta hyväksyttyä annosta vyöruusun hoitoon immuunipuutteisilla potilailla. Hoidon kestoksi valittiin 10 päivää, jotta teho olisi mahdollisimman suuri tässä riskiryhmässä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämän käyttöaiheen tueksi toimitetussa tutkimuksessa (086) oli useita puutteita (esim. ensisijaisen päätetapahtuman "uusien leesioden muodostus lääkityksen aikana" merkityksen kyseenalaisuus sekä se, ettei tutkimusta ollut tarkoitettu toissijaisten päätetapahtumien vertailuun) mutta että tiedot osoittivat famsikloviirin ja asikloviirin tehon vastaavan toisiaan annostuksella 5 x 800 mg päivässä. Ehdotettu annostusohjelma (500 mg b.i.d.) vastaa myös voimassa olevia suosituksia ja jäsenvaltioiden suuren enemmistön valmisteyhteenvetoja.

SILMÄNSEUDUN VYÖRUUSU IMMUNOKOMPETENTEILLA AIKUISILLA

Tutkimuksessa 098 famsikloviirin annostus 500 mg t.i.d. osoittautui samanveroiseksi kuin asikloviiri 5 x 800 mg päivässä. Merkille pantiin, että tämä annos vastaa myös tieteellisen kirjallisuuden nykyisiä suosituksia (*Dworkin RH et al*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Jäsenvaltioiden välillä ei havaittu eroja tämän käyttöaiheen annostusohjelmissa. Lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimus 098 vaikutti hyväksyttävältä sekä suunnittelun että tulosten osalta. Ehdotettu famsikloviiriannos 500 mg t.i.d. seitsemän päivän ajan voitiin hyväksyä.

GENITAALIERPES

IMMUNOKOMPETENTIT AIKUISET

ENSIMMÄINEN EPISODI

Useita annoksia tutkittiin keskeisissä tutkimuksissa (004, 011 ja 040). Näissä kolmessa kliinisessä kokeessa kaikkien famsikloviirin annosryhmien ja asikloviirin välillä ei huomattu tilastollisesti merkitseviä eroja minkään ensisijaisen tehokkuusparametrin osalta. Tutkimuksessa 004 famsikloviiriannos 750 mg t.i.d. ei ollut ensisijaisen tehokkuusparametrien osalta tehokkaampi kuin 250 mg t.i.d. tai 500 mg t.i.d., joten sitä ei käytetty myöhemmissä tutkimuksissa. Ryhmässä, jossa famsikloviiriannos oli 125 mg, teho näytti olevan tiettyjen päätetapahtumien osalta heikompi kuin ryhmässä, joissa annos oli suurempi, ja sama tulos ilmeni kahdessa kokeessa. Famsikloviiriannoksen 125 mg teho näytti olevan heikompi suurempiin annoksiin verrattuna myös primaarisilla potilailla, joilla ilmeni uusia leesioita viruslääkityksen aloituksen jälkeen. Koska primaaristen potilaiden ensimmäinen episodi on tyypillisesti vakavampi kuin potilailla, joilla on uusiutuva episodi (*Sacks* 1995), katsottiin, että 125 mg:n aloitusannos famsikloviiria ei olisi yhtä tehokas kuin suurempi annos. 250 mg:n ja 500 mg:n famsikloviiriannosten tehossa ei havaittu eroja. Kaikki famsikloviiriannokset olivat hyvin siedettyjä, eikä haittavaikutusten luonteessa tai yleisyydessä ollut annosten välisiä eroja. Siksi 250 mg:n famsikloviiriannos valittiin pienimmäksi vaikuttavaksi annokseksi genitaaliherpeksen ensimmäisen episodin hoitoon.

UUSIUTUVAN HERPEKSEN AKTIIVISEN VAIHEEN HOITO JA UUSIUTUVAN HERPEKSEN ESTOHOITO

Jäsenvaltioiden hyväksymissä aktiivisen vaiheen ihoidoissa ei ilmennyt eroja, joten kahdesti päivässä viiden päivän ajan annetun 125 mg:n katsottiin olevan hyväksyttävä annostus tätä käyttöaihetta varten.

Estohoidon osalta annostus 250 mg b.i.d. vastaa voimassa olevia ohjeistuksia. Kahdessa keskeisessä tutkimuksessa tutkittiin kolmea annostusohjelmaa; 125 mg t.i.d., 250 mg b.i.d. ja 250 mg t.i.d. Kaikki annostusohjelmat olivat tehokkaampia kuin lumelääke kahden ensisijaisen päätetapahtuman osalta, ja niitä pidettiin asianmukaisina. Tutkimuksista 033 ja 049 pantiin merkille, että annoksen ja vasteen välistä suhdetta ei havainnoitu.

Lääkevalmistekomitea totesi, että uusiutuvan genitaaliherpeksen aktiivisen vaiheen hoitoon suositeltu päiväannos (125 mg b.i.d.) immunokompetenteille potilaille on alhaisempi kuin suositeltu estohoitoannos (250 mg b.i.d.). Immunokompetenttien potilaiden uusiutuvan genitaaliherpeksen aktiivisen vaiheen hoitoa ja estohoittoa varten valitut annokset määritettiin toistettavissa, moniannoksisissa, lumekontrolloiduissa kokeissa.

Immunokompetenttien potilaiden uusiutuvan genitaaliherpeksen aktiivisen vaiheen hoitoa varten esitettiin kaksi tutkimusta (035 ja 036), joissa tutkittiin kolmea annosta (125 mg, 250 mg ja 500 mg b.i.d. viiden päivän ajan). Kaikki kolme annosta olivat merkitsevästi parempia kuin lumelääke, kun arvioitiin leesioden parantumiseen, oireiden parantumiseen ja viruserityksen loppumiseen kulunutta aikaa. Näiden kolmen aktiivisen annosryhmän välillä ei huomattu tehokkuuseroja. Kaiken kaikkiaan aktiivisten annosryhmien ja lumelääkkeen välillä ei ollut eroja haittavaikutusten luonteessa, yleisyydessä tai vakavuudessa. Niinpä 125 mg b.i.d. valittiin pienimmäksi vaikuttavaksi annokseksi. Immunokompetenttien potilaiden uusiutuvan genitaaliherpeksen estohoidon annostusohjelmaa käsiteltiin niin ikään kolmessa tutkimuksessa. Annosta selvittävässä tutkimuksessa (024) kävi ilmi, että sekä annostusohjelma 125 mg b.i.d. että 250 mg b.i.d. olivat merkitsevästi tehokkaampia kuin lumelääke. Kahdesti päivässä annettavalla 250 mg:n annoksella oli kuitenkin suurin estävä vaikutus,

kun analysoitiin genitaaliherpeksen ensimmäiseen kliinisesti vahvistettuun uusiutumiseen kulunutta aikaa.

Vaikka vaikuttaa paradoksaaliselta, että genitaaliherpeksen uusiutumisen ehkäisyyn suositeltu annos on suurempi kuin uusiutuneen taudin oireiden hoitoon käytetty annos, tärkein päätetapahtuma oli kliinisesti vahvistettuun uusiutumiseen kulunut aika. Tämän päätetapahtuman osalta 250 mg b.i.d. oli tehokkaampi annos kuin 125 mg b.i.d.

Keskeisissä tutkimuksissa 033 ja 049 annoksen 250 mg b.i.d. ohella arvioitiin annoksia 125 mg t.i.d. ja 250 mg t.i.d. Kaikki annostusohjelmat olivat tehokkaita lumelääkkeeseen verrattuna ja vastasivat toisiaan, kun tehokkuuden mittana käytettiin kliinisesti vahvistettuun uusiutumiseen kulunutta aikaa ja niiden potilaiden osuutta, joilla ei ollut virologisesti vahvistettuja leesioepisodeja 6 kuukauden aikana. Näiden kolmen tutkimuksen nojalla annos 250 mg b.i.d. valittiin genitaaliherpeksen estohoitoon, sillä se oli tehokkaampi kuin yksi päiväannos ja 125 mg b.i.d. tutkimuksessa 024. Sen teho kävi ilmi kaikissa kolmessa tutkimuksessa, eikä kolmesti päivässä annettavista annostusohjelmista ilmennyt siihen verrattuna selkeää hyötyä tutkimuksissa 033 ja 049.

Lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että käytettävissä olevat tiedot tukivat genitaaliherpeksen uusiutuvien aktiivisen vaiheiden hoitoon valittua annosta (125 mg b.i.d.) sekä estohoitoon valittua annosta (250 mg b.i.d.).

IMMUUNIPUUTTEISET AIKUISET

UUSIUTUVAN HERPEKSEN AKTIIVISEN VAIHEEN HOITO

Famvir on tarkoitettu uusiutuvien Herpes simplex -infektioiden aktiivisen vaiheen hoitoon HIV-potilailla, ja suositeltu annos on 500 mg kahdesti päivässä seitsemän päivän ajan. Niinpä lääkevalmistekomitea kannatti rajoitusta HIV-potilaiden uusiutuvaan genitaaliherpekseen kliinisen tutkimuksen (083) tuloksen mukaisesti.

Yhdistettyjen tutkimusten 102 ja 195 yhteenveto osoittaa famsikloviirin edut HSV:n uusiutumisen ehkäisyssä immunokompetenteilla ja HIV-potilailla. Tutkimuksessa 102 ilmeni, että 83 prosentilla famsikloviiria saaneista HIV-potilaista ei esiintynyt uusiutumista, kun vastaava luku lumelääkettä saaneiden parissa oli 42 prosenttia. Tutkimuksen 195 neljän kuukauden jakson aikana 90 prosentilla HIV-potilaista ei ilmennyt kliinisesti diagnosoituja uusiutumisista. Kummankin tutkimuksen tulokset vastaavat immunokompetenteilla potilailla tehtyä neljä kuukautta kestänyttä tutkimusta (Mertz et al 1997), jossa 90 prosentilla famsikloviiria saaneista potilaista ei esiintynyt virologisesti vahvistettua genitaaliherpestä, kun vastaava luku lumelääkitystä saaneiden parissa oli 48 prosenttia. Vaikka sekä tutkimus 102 että 195 olivat suppeita niin kooltaan kuin potilaskirjoltaan, viruksen uusiutumisen estoa koskevat tulokset olivat johdonmukaisia ja koskivat potilaita, joiden CD4+-soluluku oli sekä alle että yli 200 solua/mm³. Aktiivisen hoitojakson kesto oli vain 8 viikkoa. Vaikka tutkimus 195 oli kontrolloimaton, se tuki ehkäisytehoa myös muiden päätetapahtumien osalta (virologinen/kliininen uusiutuminen).

Vaikka tämän käyttöaiheen/ryhmän keskeisessä tutkimuksessa (083) oli puutteensa eikä famsikloviiriannoksen 500 mg b.i.d. ja asikloviiriannoksen 5 x 400 mg yhdenvertaisuutta voida luotettavasti todeta, kyseinen famsikloviirin annostusohjelma on hyväksytty useimmissa EU:n jäsenvaltioissa. Artikkelissa (*Strick et al* 2006) käsiteltiin HIV-potilaiden HSV-infektion ehkäisemisen etuja hoitoon nähden. Yhteenvetona voidaan tehot, että famsikloviirin hoitoannos 500 mg b.i.d. on tehokas ja turvallinen HIV-potilaiden HSV-infektion aktiivisten vaiheiden estohoito. Niinpä lääkevalmistekomitea hyväksyi annostuksen 500 mg b.i.d. tätä käyttöaihetta varten.

UUSIUTUVAN HERPEKSEN ESTOHOITO

Joissakin ohjeistuksissa suositellaan annostusohjelmaa 500 mg b.i.d., eikä muita annostusohjelmia tutkittu. Tutkimuksessa 102 vertailtiin famsikloviiriannosta 500 mg b.i.d. ja lumelääkettä. Hyväksytty päiväannos HIV-potilaiden uusiutuvan genitaaliherpeksen aktiivisen vaiheen hoidossa ja estohoidossa on 500 mg b.i.d.. HIV-potilaiden hoitoon suositeltu annos on suurempi kuin immunokompetenteille potilaille suositeltu annos, sillä kliinisten kokemusten ja lääkemääräyskäytäntöiden perusteella näytti siltä, että tavallista suuremmat viruslääkeannokset ovat tarpeen HIV-potilailla, jotta estovaikutus on

riittävä. Lisäksi famsikloviiriannos 500 mg b.i.d. osoittautui kliinisissä kokeissa tehokkaaksi, turvalliseksi ja hyvin siedetyksi kyseisessä potilasryhmässä. Niinpä lääkevalmistekomitea hyväksyi kyseisen annostuksen.

Erityispotilasryhmät

Lääkevalmistekomitea hyväksyi ehdotetut annossuositukset munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, keuhkomunuaishoitoa saaville munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille, maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille sekä vanhuksille.

Famvirin käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille, sillä kyseisen potilasryhmän turvallisuus- ja tehotiedot puuttuvat.

Huomioitavaa 750 mg:n annoksesta

Lääkevalmistekomitea pani merkille edellä suositellut annostukset. Toimitettujen tietojen arvioinnin perusteella suurin suositeltava famsikloviiriannos on 500 mg. Niinpä 750 mg:n tablettivahvuus on tarpeeton. Lääkevalmistekomitea suosittelee kyseisen lääkevahvuuden myyntiluvan peruuttamista asianomaisissa jäsenvaltioissa. Euroopan talousalueella 750 mg:n tablettivahvuus on hyväksytty ainoastaan Irlannissa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja Espanjassa.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Tästä kohdasta poistettiin potilasryhmät, joita ei ole tutkittu, sillä ne kuuluu mainita kohdassa 4.4. Famviria ei tule käyttää, jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai pensikloviirille.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tähän kohtaan lisättiin erityisryhmät, jotka oli aiemmin mainittu kohdassa 4.3. Lisäksi varoitusta muutettiin niin, että vaikka viruslääkitys vähentää viruseritystä, tartuntavaara on teoriassa mahdollinen ja potilaita tulisi neuvoa välttämään yhdyntää. Tuoreessa julkaisussa (Money, B et al) tuetaan kyseisen varoituksen lisäämistä, joten lääkevalmistekomitea oli sen kannalla.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Famsikloviiri muuttuu kuitenkin elimistössä nopeasti pensikloviiriksi, joka poistuu plasmasta lähinnä munuaisten kautta. Probenesidi, joka estää tunnetusti orgaanisten happojen kuljetusta, sekä lääkeaineet, jotka poistuvat aktiivisesti munuaistiehyiden kautta, voivat vaikuttaa pensikloviirin munuaispuhdistumaan estämällä sitä tai kilpailemalla erityksestä munuaistiehyistä. Tieteellisessä kirjallisuudessa on todisteita siitä, että probenesidi vaikuttaa sellaisten yhdisteiden poistumaan, joiden rakenne vastaa pensikloviiria. Niinpä famsikloviirin ja pensikloviirin yhteisvaikutusta probenesidin kanssa ei voida sulkea pois. Edellä mainittujen raporttien mukaisesti oletettiin, että probenesidi saattaa nostaa pensikloviirin AUC-arvoa noin 50 prosenttia. Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että potilaita, joille annetaan samanaikaisesti famsikloviiria 500 mg t.i.d. ja probenesidia, tulee tarkkailla toksisuuden varalta. Katsottiin myös, että annoksen pienentäminen 250 mg:aan t.i.d. on paras vaihtoehto, kun merkittävää toksisuutta ilmenee. Valmisteyhteenvedon teksti päivitettiin tämän mukaisesti.

Lisäksi kohtaan päivitettiin aldehydioksidaasiin liittyvät yhteisvaikutukset. Famsikloviirin muuttuminen pensikloviiriksi elimistössä on kaksivaiheinen tapahtuma: famsikloviiri deasetyloituu 6-deoksipensikloviiriksi ja 6-deoksipensikloviiri oksidoituu pensikloviiriksi. Deasetyloitumista katalysoi entsyymi nimeltä aldehydioksidaasi. Äskettäin julkaistiin kaksi julkaisua ihmisen maksan aldehydioksidaasin estämisestä *in vitro* -tutkimuksissa (Obach 2004, Obach et al 2004). Tehokkaimmaksi estäjäksi näissä *in vitro* -tutkimuksissa osoittautui raloksifeeni.

Kohta 4.6: Raskaus ja imetys

Tämä kohta päivitettiin kohdan 5.3 tietojen mukaisesti erityisesti miesten hedelmällisyyden osalta. Kokeiden tulokset osoittavat, ettei lääkityksellä ollut mitään vaikutusta siittiöiden määrään eikä etenäkään siittiöpitoisuuteen, mikä puhuu vahvasti sen puolesta, ettei eläimillä havaittua

kivestoksisuutta ilmennyt ihmispotilailla. Toisin kuin toksikologiset tulokset, joiden mukaan famsikloviiri aiheutti kivestoksisuutta rotilla, hiirillä ja koirilla, kun annos oli vähintään 150 mg/kg, nämä kliiniset tutkimukset osoittavat selvästi, että famsikloviirin hoitoannos 250 mg b.i.d. (noin 6 mg/kg) ei vaikuta siittiöiden muodostumiseen tai sperman laatuun miehillä. Lisäksi uusiutuvaa genitaaliherpestä sairastavat miehet sietivät hyvin pitkäaikaista famsikloviirihoitoa, kun annos oli 250 mg b.i.d. ja hoidon kesto 52 viikkoa, ja turvallisuusprofiili vastasi lumelääkkeen turvallisuusprofiilia. Useissa spermaparametreissa ei havaittu johdonmukaisia muutoksia pitkäaikaisen famsikloviirihoidon jälkeen, kun annos oli 250 mg b.i.d. Lyhtyaikaisen suuriannoksisen (esim. 500 mg t.i.d.) hoidon mahdollista vaikutusta miesten hedelmällisyyteen ei kuitenkaan voida sulkea pois. Kohta 4.6 päivitettiin näiden tietojen mukaisesti.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkaan potilaiden, jotka kärsivät tietyistä haittavaikutuksista, ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Tässä kohdassa mainittujen haittavaikutusten yleisyyttä ja luetteloa koskevat tiedot päivitettiin kliinisissä kokeissa havaittujen haittavaikutusten yhdenmukaisen turvallisuusarvioinnin ja markkinoille tulon jälkeisten kokemusten perusteella.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Virusresistanssia famsikloviirille koskevista ajantasaisista tiedoista tehtyä analyysia tarkasteltiin ja se huomioitiin tässä kohdassa. Resistanssin kasvusta ei ole mitään viitteitä viruslääkkeen käytön progressiivisesta kasvusta huolimatta. Selitys on siinä, että HSV aiheuttaa elinikäisen piilevän infektion ja että tähän mennessä tutkittujen resistenttien HSV-isolaattien enemmistön patogeenisuus on laskenut villin tyypin viruksia vastaavaksi. Niinpä valmisteyhteenvedon tämä kohta päivitettiin vastaamaan nykytietämystä virusresistenssista.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Tämä kohta muutettiin varsinkin erityisryhmien, kuten vanhusten, osalta. Tutkimusten välisen vertailun perusteella keskimääräinen pensikloviirin AUC-arvo oli vapaaehtoisilla vanhuksilla (65-79-vuotiaat) noin 30 prosenttia korkeampi ja pensikloviirin munuaispuhdistuma noin 20 prosenttia alhaisempi kuin nuorilla vapaaehtoisilla. Ero saattaa johtua osittain siitä, että munuaistoiminta on erilaista näissä kahdessa ikäryhmässä. Annoksen mukauttamista iän perusteella ei suositella, ellei munuaistoiminta ole heikentynyt.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kivesten epiteelin degeneraation palautuvuutta koskeva lauseke päivitettiin. Kiveslöödyösten yleistä palautuvuutta koskevaa lauseketta tukevat kroonisten annosten toksisuustutkimuksissa tehdyt havainnot, joiden mukaan kiveslöödyökset olivat suurelta osin palautuneet 12 viikon palautumisjakson jälkeen ja osittain palautuneet tätä lyhempien palautumisjaksojen jälkeen.

Lääkevalmistekomitea ei pitänyt myyntiluvan haltijan vastausta täysin tyydyttävänä. Lääkevalmistekomitea puolsi kuitenkin myyntiluvan haltijan ehdottamaa sitoutumista maligniteettien nimenomaiseen valvontaan ja niistä ilmoittamiseen tulevissa määräaikaissä turvallisuuksatsauksissa (PSUR).

Pakkausseloste

Pakkausseloste päivitettiin yhdenmukaistetun valmisteyhteenvedon mukaisesti.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Famvirin ja muiden kauppanimien eri pakkaustyyppien yhtenäistetyt tuotetietoasiakirjat, joissa huomioidaan lääke muodot. Erityisesti käyttöaiheet ja niihin liittyvät annostussuositukset yhtenäistettiin. Myyntiluvan haltijan sitoumuksista sovittiin. Edellä mainittujen seikkojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että Famvirin hyöty-riskisuhde on myönteinen ja että yhtenäistetyt tuotetietoasiakirjat ovat hyväksyttäviä.

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

Lääkevalmistekomitea suosittelee niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste esitetään Famviria ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III. Lääkevalmistekomitea suosittelee myös Famvirin ja muiden kauppanimien 750 mg:n kalvopäällysteisten tablettien myyntiluvan peruuttamista.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[Täytetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

[täytetään kansallisesti]

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

Taulukko 1 Annossuositukset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille

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

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

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

**Uusiutuvan sukuelinherpeksen
estohoito immunokompetenteilla
aikuispotilailla**

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

**Uusiutuvan sukuelinherpeksen
estohoito immuunipuutteisilla
aikuispotilailla**

500 mg kaksi kertaa päivässä	≥ 40	500 mg kaksi kertaa päivässä
	20–39	500 mg kerran päivässä
	< 20	250 mg kerran päivässä
	Hemodialyysipotilaat 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).

Ikäkkäät potilaat (≥ 65 vuotiaat)

Annostusta ei tarvitse muuttaa, ellei munuaisten toiminta ole heikentynyt.

Lapset ja nuoret

Famvir-tablettien käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

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 leviämislle laajalle alueelle tai viskeraalisiin elimiin.

Sukuelinherpeksen tarttuminen

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

Muuta

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukooosi-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 suositusannosin 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

Veri ja imukudos	
Harvinaiset:	trombosytopenia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset:	sekavuus
Harvinaiset:	hallusinaatiot
Hermosto	
Hyvin yleiset:	päänsärky
Yleiset:	huimaus, uneliaisuus
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset:	pahoinvointi, oksentelu
Maksa ja sappi	
Yleiset:	poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Harvinaiset:	kolestaattinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	
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 oraallinen aihiolääke. Famsikloviiri muuntuu nopeasti *in vivo* pensikloviiriksi, joka tehoaa 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 deoksygvanosiinitrifosfaatin 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 tymidiinikinaasientsyymin 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.

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 oraalisien annostelujen jälkeen 77 %. Pensikloviirin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on oraalisien 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 toistuvan annon (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 eliminoiduu 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.

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 nisäkässolujärjestelmissä 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 fertiliteetin heikkenemistä (mukaan lukien histopatologiset muutokset kiveksissä, muuttunut siittiöiden rakenne, alentunut siittiöiden määrä ja liikkuvuus sekä alentunut fertiliteetti), 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 fertiliteettiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

[Ks. Liite I - täytetään kansallisesti]

famsikloviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

[Ks. Liite I - täytetään kansallisesti]

famsikloviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Famvir ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

famsikloviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Famvir on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Famvir on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Famvir-tabletteja
3. Miten Famvir-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Famvir-tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ FAMVIR ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Famvir on viruslääke. Se estää infektion aiheuttavan viruksen lisääntymisen. Koska virus lisääntyy infektion hyvin varhaisessa vaiheessa, hyödyt hoidosta eniten, jos aloitat Famvir- hoidon heti ensimmäisten oireiden ilmaannuttua.

Famvir-tabletteja käytetään kahdenlaisen virusinfektion hoitoon aikuisilla:

- Vyöruusun (*herpes zoster*) hoitoon, jonka aiheuttaa *varicella zoster* -niminen virus (sama virus, joka aiheuttaa vesirokon). Famvir estää virusta leviämistä elimistöön, jolloin paraneminen voi olla nopeampaa.
- Famviria käytetään myös silmänseudun vyöruusuinfektion hoitoon silmää ympäröivällä alueella tai itse silmässä.
- Sukuelinherpeksen hoitoon. Sukuelinherpes on *herpes simplex* -viruksen tyyppien 1 tai 2 aiheuttama virusinfektio. Se tarttuu yleensä sukupuolikontaktin välityksellä. Infektio aiheuttaa rakkuloiden muodostumista sukuelimiin sekä kirvelyä ja kutinaa, ja saattaa olla kivulias. Famviria käytetään sukuelinherpeksen hoitoon aikuisilla. Jos sukuelinherpes uusiutuu usein, Famvir-tabletteja voidaan käyttää myös estämään sen uusiutumista.

2. ENNEN KUIN OTAT FAMVIR-TABLETTEJA

Älä ota Famvir-tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) famsikloviirille, tämän pakkausselosteen kohdassa 6 luetelluille Famvir-tablettien muille aineille tai pensikloviirille (famsikloviirin aktiivinen metaboliitti ja joidenkin muiden lääkkeiden vaikuttava aine).

Kysy lääkäriltä neuvoa, jos epäilet olevasi allerginen.

Ole erityisen varovainen Famvir-tablettien suhteen

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä (tai sinulla on ollut niitä aikaisemmin). Lääkäri saattaa päättää pienentää Famvir-annostasi.
- jos sinulla on elimistön immuunijärjestelmään liittyviä häiriöitä
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen Famvir-tablettien ottamista.

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Famviria ei suositella käytettävän lapsilla ja nuorilla.

Estä sukuelinherpeksen leviäminen muihin

Jos käytät Famviria sukuelinherpeksen hoitoon tai ennaltaehkäisyyn tai sinulla on aikaisemmin ollut sukuelinherpes, sinun tulisi edelleen harjoittaa turvaseksiä ja käyttää kondomia. Tämä on tärkeää, jotta et levitä infektiotasi toisiin ihmisiin. Sinun ei tulisi harrastaa seksiä, jos sinulla on haavoja tai rakkuloita sukuelimissä.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille tai apteekissa, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- raloksifeenia (osteoporoosin ehkäisyyn ja hoitoon).
- probenesidiä (veren korkeiden uraattipitoisuuksien hoitoon kihdin yhteydessä ja vähentämään penisilliinin kaltaisten antibioottien määrää veressä) tai muuta munuaisiin mahdollisesti vaikuttavaa lääkettä

Famvir-tablettien käyttö ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Famvir-tabletit ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä lääkärille. Famvir-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Lääkäri kertoo sinulle Famvir-tablettien raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.

Jos imetät, kerro siitä lääkärille. Famviria ei tule käyttää imetyksen aikana ellei se ole erityisen tarpeellista. Lääkäri kertoo sinulle mahdollisista riskeistä liittyen Famvirin käyttöön imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Famvir-tabletit voivat aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta tai sekavuutta. **Älä aja tai käytä koneita**, jos sinulla on tällaisia oireita Famvir-hoidon aikana.

Tärkeää tietoa Famvir-tablettien sisältämisestä aineista

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, esim. laktoosi-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista. Famvir 125 mg, 250 mg ja 500 mg tabletit sisältävät laktoosia.

3. MITEN FAMVIR-TABLETTEJA OTETAAN

Ota Famvir-tabletteja juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Päivittäinen annos ja hoidon kesto riippuvat sinulla olevan virusinfektion tyypistä – katso alhaalta. Lääkäri määrittelee sinulle sopivan annoksen.

- Paras hoitotulos saadaan, kun hoito aloitetaan mahdollisimman pian infektion ensimmäisten merkkien ja oireiden ilmaannuttua.
- Älä ole sukupuoliyhteydessä jos sinulla on sukuelinherpeksen oireita vaikka olisit aloittanut Famvir-hoidon, sillä voit tartuttaa herpesinfektion partneriisi.
- Jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia, lääkäri saattaa määrätä sinulle tavanomaista pienemmän annoksen Famvir-tabletteja.

Vyöruusupotilaan annostus

Jos vastustuskykyysi on normaali, suositeltu annos on

- yksi 500 mg tabletti kolme kertaa päivässä seitsemän päivän ajan

Jos sinulla on heikentynyt vastustuskyky, suositeltu annos on

- yksi 500 mg tabletti kolme kertaa päivässä kymmenen päivän ajan

Annostus sukuelinherpeksessä

Annos riippuu vastustuskykyysi tilasta ja infektiosi asteesta.

Mikäli vastustuskykyysi on normaali, annokset ovat seuraavanlaiset:

Ensimmäisellä kerralla suositeltu annos:

- yksi 250 mg tabletti kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan.

Seuraavilla kerroilla suositeltu annos:

- yksi 125 mg tabletti kahdesti päivässä viiden päivän ajan.

Estolääkityksen suositeltu annos:

- yksi 250 mg tabletti kahdesti päivässä.

Lääkärisi kertoo sinulle kuinka kauan sinun tulee ottaa tabletteja.

Mikäli vastustuskykyysi on heikentynyt, annostukset ovat seuraavanlaiset:

Aktiivisen taudin hoitoannos:

- yksi 500 mg tabletti kahdesti päivässä seitsemän päivän ajan.

Estolääkityksessä käytettävä annos:

- yksi 500 mg tabletti kahdesti päivässä

Lääkärisi kertoo sinulle kuinka kauan sinun tulee jatkaa tablettien käyttöä.

Jos otat enemmän Famvir-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut useamman tabletin kuin sinulle on määrätty tai jos joku muu ottaa vahingossa sinun lääkkettäsi, mene heti lääkäriin tai sairaalaan, jotta saat toimintaohjeet. Näytä lääkäriille tablettipakkaustasi.

Liian suurella Famvir -annoksella saattaa olla vaikutusta munuasiin. Mikäli annostusta ei ole oikein alennettu ihmisillä, joilla on ennestään munuaisongelmia, saattaa harvinaisissa tapauksissa aiheutua munuaisten vajaatoimintaa.

Jos unohdat ottaa Famvir-tabletteja

Jos olet unohtanut ottaa yhden Famvir-annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Ota sitten seuraava annoksesi tavanomaiseen aikaan. Älä kuitenkaan ota kahta annosta niin lähekkäin, että niiden väliin jää vähemmän kuin 1 tunti. Jos muistat unohtuneen annoksesi näin myöhään, jätä unohtunut annos ottamatta. Älä myöskään ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Famvir-tabletitkin voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Famvir-tableteista aiheutuvat haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita.

Alla listattu mahdollisten haittavaikutusten esiintyvyys on esitetty käyttäen seuraavia määritelmiä:

- hyvin yleinen (esiintyy useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)
- yleinen (esiintyy 1-10 käyttäjällä 100:sta)
- melko harvinainen (esiintyy 1-10 käyttäjällä 1000:sta)
- harvinainen (esiintyy 1-10 käyttäjällä 10 000:sta)
- hyvin harvinainen (esiintyy harvemmalla kuin yhdellä 10 000:sta)

Famvir voi aiheuttaa seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

- **vaikeaa rakkuloiden muodostumista** huulten, silmien, suun, nenäkäytävien tai sukuelinten iholle ja/tai limakalvoille (nämä voivat olla vakavan allergisen ihoreaktion merkkejä; haittavaikutusten yleisyys on esitetty alla).
- **selittämättömiä mustelmia**, punertavia tai purppuranvärisiä laikkuja iholle tai **nenäverenvuotoa** (nämä voivat olla merkkejä verihiutale määrän vähenemisestä; haittavaikutusten yleisyys on esitetty alla).

Ota yhteyttä lääkäriin tai mene lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle heti, jos koet mitään näistä vaikutuksista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

- Päänsärky

Yleiset haittavaikutukset

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Huimaus
- Uneliaisuus
- Ihottuma
- Kutina
- Maksan toimintakokeen tulosten poikkeavuudet

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- Sekavuus
- Vakavat ihoreaktiot

Harvinaiset haittavaikutukset

- Aistiharhat (epätodellisten asioiden näkeminen tai kuuleminen)
- Ihon ja/tai silmien keltaisuus
- Verihiutaleiden vähyys

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. FAMVIR-TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Famvir-tabletteja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- [Täytetään kansallisesti]
- Älä käytä, jos Famvir-pakkaus on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä, että se on avattu aiemmin.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Famvir sisältää

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tabletti, kalvopäällysteinen

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}.

[täytetään kansallisesti]