

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

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

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varicella zoster-infektioner (VZV) – herpes zoster

Famvir är indicerat för:

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

Herpes simplex-infektioner (HSV) – genital herpes

Famvir är indicerat för:

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Herpes zoster och zoster ophthalmicus hos vuxna med normalt immunförsvar

500 mg tre gånger dagligen i sju dagar.

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

Herpes zoster hos vuxna med nedsatt immunförsvar

500 mg tre gånger dagligen i tio dagar.

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

Genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar

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

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

Recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar

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

Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar

250 mg två gånger dagligen. Suppressionsbehandling bör avbrytas efter maximalt 12 månaders kontinuerlig antiviral behandling för bedömning av recidivfrekvens och svårighetsgrad.

Minimiperioden för omprövning av behandlingsbehovet bör innefatta minst två recidiv. Patienter med fortsatt betydande sjukdomsbesvär kan återuppta suppressionsbehandling.

Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar

500 mg två gånger dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Tabell 1 Doseringsrekommendationer för vuxna med nedsatt njurfunktion.

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

genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar

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

Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar

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

Hemodialyspatienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering krävs ej såvida inte njurfunktionen är nedsatt.

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Zoster-behandling

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

Patienter med komplicerad herpes zoster, dvs de med visceralt engagemang, spridd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovasculära komplikationer bör ges intravenös antiviral behandling.

Dessutom bör patienter med nedsatt immunförsvar som har zoster ophthalmicus eller de med stor risk för spridning av sjukdomen och patienter med engagemang av visceral organ ges intravenös antiviral behandling.

Överföring av genital herpes

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

Övrigt (gäller för 125 mg och 250 mg)

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels påverkan på famciklovir

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har identifierats.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Resistens

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

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

Klinisk effekt

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

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

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

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänt

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med herpes zoster-infektion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatriska patienter

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

Äldre (≥ 65 år)

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

Kön

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

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

Gentoxicitet

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

Karcinogenicitet

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

Reproduktionstoxicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

125 mg

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

Tablettdragring: hypromellos
titandioxid (E171)
makrogol 4000
makrogol 6000

250 mg

Tablettkärna: laktos, vattenfri
natriumstärkelseglykollat (typ A)
hydroxipropylcellulosa

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 125 mg: Tryckförpackning 30 st

Tabletter 250 mg: Tryckförpackning 15 st

Tabletter 500 mg: Tryckförpackning 21 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekarna att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12404

12293

12603

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

125 mg

Datum för det första godkännandet: 13 september 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 september 2010

250 mg

Datum för det första godkännandet: 2 september 1994

Datum för den senaste förnyelsen: 20 september 2010

500 mg

Datum för det första godkännandet: 11 april 1997

Datum för den senaste förnyelsen: 20 september 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-05-01