

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТИЩА НА
ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, ЗАЯВИТЕЛ/И, ПРИТЕЖАТЕЛИ НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Famvir 125 mg – Filmdabletten	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Famvir 250 mg – Filmdabletten	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Австрия	Famvir 500 mg – Filmdabletten	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Кипър	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Кипър	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Кипър	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Кипър	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Дания	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Дания	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Финландия	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Финландия	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Финландия	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Франция	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Франция	Oravir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Франция	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Франция	Oravir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия	Famvir 125 mg Filmdtabletten	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Германия	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Германия	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Германия	Famciclovir-Sandoz 250 mg Filmtabletten	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Германия	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Германия	Famciclovir-Sandoz 500 mg Filmtabletten	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Германия	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Германия	Famciclovir-SB 250 mg Filmtabletten	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Германия	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Германия	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Гърция	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Гърция	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Гърция	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Унгария	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Унгария	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Унгария	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Унгария	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Дания	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Дания	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	750 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Италия	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Италия	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Италия	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Италия	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Италия	Famciclovir Sandoz	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Италия	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Италия	Famciclovir Sandoz	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Италия	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Италия	Famciclovir Sandoz	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Германия	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Холандия	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Холандия	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Холандия	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Холандия	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Холандия	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Холандия	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Испания	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Испания	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Испания	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona	Famvir	750 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Швеция	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Швеция	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Швеция	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	125 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕЕО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	250 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	500 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	Famvir	750 mg	Филмирани таблетки	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА
И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО
ЛЕКАРСТВАТА (ЕМЕА)**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА FAMVIR И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Famvir (фамцикловир) е включен в списъка на продуктите за хармонизиране на КХП и е започната процедура по сезиране с цел разрешаване на различията и хармонизиране на национално разрешените КХП в Европа. Обхватът на сезирането включва всички дозировки (125 mg, 250 mg, 500 mg и 750 mg) и лицензи.

Фамцикловир е перорално предлекарство на антивирусния нуклеозиден аналог пенцикловир, който действа срещу вируса на херпес симплекс, типове 1 (HSV-1) и 2 (HSV-2) и вируса на варицела зостер (VZV).

След перорално приложение фамцикловир претърпява дълъг първичен метаболизъм, за се преобразува в пенцикловир. Абсолютната бионаличност на пенцикловир след прилагане на фамцикловир е 77 %.

В заразените клетки пенцикловир бързо се превръща чрез вирусна тимидин киназа до пенцикловир монофосфат, който на свой ред се превръща в пенцикловир трифосфат от клетъчни кинази. Пенцикловир трифосфат прилича на деоксигуанозин трифосфат (dGTP), част от ДНК. Вирусната ДНК полимераза погрешно включва нуклеозиден аналог, пенцикловир трифосфат, в нарастващата вирусна ДНК верига вместо dGTP, което води до прекъсване на вирусната ДНК верига и спиране на вирусната репликация. По този начин пенцикловир действа виростатично. Пенцикловир достига максималната си плазмена концентрация в рамките на 1 час от приложението.

Точка 4.1 – Терапевтични показания

В КХП в различните държави-членки са определени няколко показания за Famvir.

След като взема предвид наличните данни и съвременните постижения на науката, CHMP счита следните показания за хармонизирани:

Инфекции с варицела зостер вирус (VZV) - херпес зостер

Famvir е показан за

- лечение на херпес зостер и **очен** херпес зостер при **имунокомпетентни** възрастни (вж. точка 4.4)
- лечение на херпес зостер при **имунокомпрометирани** възрастни (вж. точка 4.4)

Инфекции с херпес симплекс вирус (HSV) - генитален херпес

Famvir е показан за

- лечение на **първичен и повтарящи се** епизоди на генитален херпес при **имунокомпетентни** възрастни
- лечение на **повтарящи се** епизоди на генитален херпес при **имунокомпрометирани** възрастни
- супресия на **повтарящ се** генитален херпес при **имунокомпетентни** и **имунокомпрометирани** възрастни

Клиничните проучвания не са провеждани при пациенти, инфектирани с вируса на херпес симплекс, имунокомпрометирани поради причини, различни от ХИВ¹ инфекция (вж. точка 5.1).

Списък на проведените обсъждания за всяко показание е показан по-долу.

а) ХЕРПЕС ЗОСТЕР ПРИ ИМУНОКОМПЕТЕНТНИ И ИМУНОКОМПРОМЕТИРАНИ ВЪЗРАСТНИ

Основните проучвания 007 и 008 формират базата на първоначалните досиета за регистрация. Проучване 007 е рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-лъжливо, активно контролирано проучване. Проучване 008 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване.

¹ ХИВ: човешки имунодефицитен вирус.

Имунокомпетентни пациенти с неусложнен херпес зостер са включени и в двете проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при двете проучвания е времето за пълно образуване на крусти върху лезиите при първично засегнатия дерматом в популацията, предназначена за лечение (ITT). Вторичните крайни точки включват времето за загуба на всички везикули, язви и крусти; продължителност на вирусното отделяне; време за изчезване на острата болка, както и продължителността на постхерпесната невралгия (PHN).

Проучване 008 демонстрира статистически значими разлики на фамцикловир 750 mg (ter in die, три пъти дневно) в сравнение с плацебо по отношение на основната, както и няколко помощни крайни точки. Въпреки това изборът на плацебо за сравнение се счита за спорен, имайки предвид наличната активна опция за лечение с ацикловир. СНМР се съгласява, че фамцикловир води до значително намаляване на времето за лечение на кожни признаци на херпес зостер.

При остро лечение на херпес зостер фамцикловир 750 mg три пъти дневно води до скъсяване на времето за пълно образуване на крусти в сравнение с плацебо, освен това и двете дози 750 mg и 500 mg три пъти дневно водят до съкратено време за изчезване на везикулите и време до изчезване на язвите. Счита се, че дизайнът на проучване 007 има някои недостатъци. Не е доказано превъзходство за основните крайни резултати и заключение от статистически неразличаващите се резултати за не по-ниско качество не е възможно. Въпреки това данните се считат за подкрепящи.

Проучване 086 е рандомизирано, двойно-сляпо, двойно-лъжливо, активно контролирано мултицентрово проучване. Пациентите са записани, ако са имунокомпрометирани след костно-мозъчна трансплантация или трансплантация на органи, или онкологично лечение и са имали неусложнен херпес зостер.

Основният параметър за ефективност е процентът на пациентите с нови лезии по време на лечение с проучваното лекарство. Вторичните параметри за ефикасност включват време за пълно образуване на крусти върху лезиите, необходимото време за пълно излекуване и оценяване на болката и разпространението. Фамцикловир е ефективен при лечение на херпес зостер при имунокомпрометирани пациенти. Той е еквивалентен на ацикловир в предотвратяването на образуването на нови лезии и не съществуват значителни разлики между двете лекувани групи във всеки от параметрите за ефикасност. Освен това понижаването на честота на дозиране на фамцикловир дава по-голяма възприемчивост от страна на пациента. Въпреки това се отбелязва, че въпреки липсата на разлика при резултатите за вторичните крайни точки, проучването не е създадено за доказване на не по-ниско качество.

Въз основа на наличните данни, СНМР се съгласява, че показанието за лечение на херпес зостер при имунокомпетентни и имунокомпрометирани пациенти е препоръчително.

б) ОЧЕН ХЕРПЕС ЗОСТЕР ПРИ ИМУНОКОМПЕТЕНТНИ ВЪЗРАСТНИ

Проучване 098 е рандомизирано многоцентрово, двойно-сляпо, двойно-лъжливо проучване, сравняващо фамцикловир 500 mg три пъти дневно с ацикловир 800 mg пет пъти дневно.

Записани са пациенти с локализиран херпес зостер, включващ очен клон на троичния нерв.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите, които имат очна проява по време на проучването (7-дневна фаза на лечение и 6-месечен период на проследяване).

Процентът на пациентите, които имат една очна проява по време на проучването, е сходен с този на получилите фамцикловир и ацикловир. Процентът на пациенти с тежки очни прояви е също подобен в двете групи. Процентът на пациентите, които получават загуба на зрителна острота по време на проучването, е два пъти по-висок за пациентите с ацикловир, в сравнение с тези, които получават фамцикловир. За първичните или вторичните крайни точки за ефикасност не съществуват значителни различия.

СНМР се съгласява, че активното лечение води до намаляване на процента усложнения на очен херпес зостер; степента на които обаче остава спорна. По това време клиничните ползи от лечението с ацикловир са добре установени и ацикловир е стандарт на лечение за свеждане до минимум на очните усложнения, свързани с очен херпес зостер. Ето защо, плацебо групата не е включена, поради което се коментира, че абсолютната ефективност на антивирусните средства за предотвратяване на очни усложнения в това проучване е слаба. Въпреки това, в сравнение с доклади от литературата, при нелекувани пациенти или пациенти, лекувани с плацебо, фамцикловир изглежда намалява важните очни симптоми.

СНМР се съгласява, че показанието за лечение на очен херпес зостер при имунокомпетентни пациенти е подкрепено от наличните данни.

в) ГЕНИТАЛЕН ХЕРПЕС, ПЪРВИЧЕН И ПОВТАРЯЩИ СЕ ЕПИЗОДИ ПРИ ИМУНОКОМПЕТЕНТНИ ВЪЗРАСТНИ И ПОВТАРЯЩИ СЕ ЕПИЗОДИ ПРИ ИМУНОКОМПРОМЕТИРАНИ ВЪЗРАСТНИ

Проучвания 004, 011, и 040 са рандомизирани, многоцентрови проучвания. Ацикловир е използван като сравнително лекарство и първичната крайна точка е времето до прекратяване на вирусното отделяне. Проучвания 035 и 036 са рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани многоцентрови проучвания, предназначени за сравнение на ефикасността и безопасността на 3 дози фамцикловир (125 mg, 250 mg, 500 mg) с тази на плацебо за лечение на рецидивиращ случай на генитален херпес. Пациентите трябва да са имали лезии в областта на гениталиите. Тези проучвания показват, че фамцикловир е значително по-добър от плацебо при лечение на рецидивиращ генитален херпес. Въпреки това изборът на плацебо контроли и за двете проучвания е под въпрос. Основните проучвания са проведени с различни дозиращи рамена фамцикловир.

Проучване 083 е представено да покаже ефикасност при имунокомпрометирани пациенти с инфекции с херпес симплекс вирус. Проучването е рандомизирано, ацикловир-контролирано, двойно-сляпо, двойно-лъжливо, мултицентрово проучване на фамцикловир спрямо ацикловир в клинично започнато епизодично лечение на повторни кожно-лигавични инфекции с херпес симплекс вирус при пациенти, инфектирани с ХИВ. За първичен параметър на ефикасност, доверителните интервали за разликата в пропорциите (фамцикловир минус ацикловир) се използват за оценка на ефектите от лечението. Фамцикловир се счита за еквивалентен на ацикловир, ако горната граница на 2-странный 95 % доверителен интервал е по-малка от 15 %. Второстепенните променливи включват част от пациентите, които развиват нови лезии по време на проучването (включително времето, когато не приемат лекарството), време за пълно излекуване, време за спиране на вирусното отделяне и време за изчезване на болките в лезиите. Проучване 083 показва, че фамцикловир е също толкова ефективен срещу херпес симплекс при ХИВ позитивни пациенти, както ацикловир.

СНМР се съгласява, че показанието за лечение на първични и повтарящи се епизоди на генитален херпес при имунокомпетентни пациенти и лечение на повтарящи се епизоди на генитален херпес при имунокомпрометирани пациенти, са подкрепени от наличните данни.

г) СУПРЕСИЯ НА РЕЦИДИВИРАЩ ГЕНИТАЛЕН ХЕРПЕС ПРИ ИМУНОКОМПЕТЕНТНИ И ИМУНОКОМПРОМЕТИРАНИ ВЪЗРАСТНИ

В подкрепа на терапевтичната полза на фамцикловир за супресивното лечение на генитален херпес, са представени едно дозо-определящо проучване (проучване 024) и две основни проучвания (проучвания 033 и 049) при имунокомпетентни пациенти, както и едно дозо-определящо проучване (проучване 102) при имунокомпрометирани пациенти.

Всички проучвания за супресия на генитален херпес са плацебо-контролирани. Основните проучвания 033 и 049 при имунокомпетентни пациенти са рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания. Пациентите, които изпълняват критериите за допустимост, са рандомизирани да получават фамцикловир (125 mg три пъти дневно, 250 mg два пъти дневно, или 250 mg три пъти дневно) или плацебо в продължение на 52 седмици. Популацията на пациентите се състои от пациенти, които са кандидати за супресивно лечение. Резултатите от проучвания и 033 049 показват значителен ефект на фамцикловир по отношение на потискането на рецидивиращ генитален херпес.

Проучване 024 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което разглежда времето до първия рецидив. Резултатите показват, че двете (*bis in die*, два пъти дневно) схеми (125 и 250 два пъти дневно) са значително по-добри от плацебо. Повечето от извършените анализи показват, че само фамцикловир 250 mg два пъти дневно дава значително по-добри резултати в сравнение с плацебо.

Проучване 102 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване за оценка на безопасността и ефикасността на перорален фамцикловир при супресията на симптоматичен и асимптоматичен повтарящ се генитален херпес при пациенти, инфектирани

с ХИВ. Участниците са рандомизирани, за да получават фамцикловир 500 mg или плацебо два пъти дневно за 8 седмици, последвано от 7-дневен период на изчистване и след това от втори 8-седмичен период, през който пациентът има режим, който не е имал по време на първия период. Основният параметър за ефикасност е броят (%) дни на вирусно отделяне от аногениталните места. Ключовите вторични параметри за ефикасност са броят (%) дни на вирусно отделяне от всяко място и броят (%) дни на специфично за място вирусно отделяне по време на всеки период на лечение.

Всички пациенти, които започват лечение с проучваното лекарство по време на периода, 1 са включени в анализа на популацията, предназначена за лечение, за този период. 48 пациенти са записани и лекувани. От тях само 27 завършват проучването. Общо 14 пациенти са изтеглени в период 1, а 7 пациенти са изтеглени в период 2. Не са установени разлики между терапевтичните групи по време на оттеглянето. Продължителността на проучването се счита за твърде кратка, за да се даде възможност за надеждна оценка на ефикасността на профилактика с фамцикловир. Въпреки това се отбелязва, че делът на плацебо пациентите с вирусно отделяне от аногениталните места в период 1 е приблизително четири пъти по-голям от този на пациентите на лечение с фамцикловир с вирусно отделяне от аногениталните места, а разликите между терапевтичните групи в съотношенията на пациенти с отделяне са статистически значими както в период 1, така и в кръстосаните анализи.

СНМР потвърждава, че не е проведено сравнително проучване с ацикловир. Въпреки това, СНМР се съгласява, че показанието за потискане на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпетентни и имунокомпрометирани възрастни се подкрепя от наличните данни.

Точка 4.2: Дозировка и начин на приложение

ХЕРПЕС ЗОСТЕР

ХЕРПЕС ЗОСТЕР ПРИ ИМУНОКОМПЕТЕНТНИ ВЪЗРАСТНИ

Няколко дози и схеми (два пъти дневно, три пъти дневно) са проучени в различни клинични изпитвания. Въз основа на наличните данни СНМР счита, че схемата 500 mg три пъти дневно изглежда по-ефикасна от схемата 250 mg три пъти дневно, по отношение на изследваните крайни точки. В 750 mg три пъти дневно не показва никакво предимство в сравнение с 500 mg три пъти дневно.

СНМР одобрява дозата 500 mg три пъти дневно за период от 7 дни за това показание.

ХЕРПЕС ЗОСТЕР ПРИ ИМУНОКОМПРОМЕТИРАНИ ВЪЗРАСТНИ

При проучване 086 имунокомпрометирани пациенти с херпес зостер са лекувани в продължение на 10 дни с фамцикловир 500 mg три пъти дневно или ацикловир 800 mg три пъти дневно в продължение на 10 дни. Избрана е дозата фамцикловир 500 mg три пъти дневно, представляваща най-високата доза, одобрена за херпес зостер, при имунокомпетентни пациенти. 10-дневната продължителност на лечение е избрана за максимизиране на ефикасността при тази „рискова“ популация.

СНМР счита, че проучването, представено в подкрепа на това показание (086), има няколко недостатъка (например първичната крайна точка за „образуването на нови лезии по време на лечението“ е със съмнително значение, проучването не е създадено за сравняване на вторични крайни точки), но данните показват подобна ефикасност за фамцикловир и ацикловир 5 x 800 mg/ден. Предложената схема (500 mg два пъти дневно) също е в съответствие с настоящите препоръки и с КХП в по-голямата част от държавите-членки.

ОЧЕН ХЕРПЕС ЗОСТЕР ПРИ ИМУНОКОМПЕТЕНТНИ ВЪЗРАСТНИ

При проучване 098 дозата на фамцикловир 500 mg три пъти дневно се оказва, че не е с по-ниско качество за ацикловир 5 x 800 mg/ден. Отбелязва се, че тази доза е в съответствие с настоящите

препоръки в литературата *Dworkin RH et al*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1 S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Не е открита дисхармония на режима на дозировка за това показание в държавите-членки. СНМР отбелязва, че проучване 098 изглежда приемливо по отношение на дизайн, както и на резултати. Предложената доза от 500 mg три пъти дневно фамцикловир продължение на 7 дни може да бъде одобрена.

ГЕНИТАЛЕН ХЕРПЕС

ИМУНОКОМПЕТЕНТНИ ВЪЗРАСТНИ

ПЪРВИЧЕН (ПЪРВИ) СЛУЧАЙ

Няколко дози са изследвани в основните проучвания (004, 011, 040). Не са наблюдавани статистически значими разлики между всички дозови групи фамцикловир и ацикловир и за всички главни параметри за ефикасност и в трите клинични изпитвания. В проучване на 004 дозата фамцикловир 750mg три пъти дневно не превъзхожда нито дозата от 250 mg три пъти дневно или дозата от 500 mg три пъти дневно по отношение на първичните крайни точки за ефикасност и не е включена в следващи проучвания.

За фамцикловир 125 mg дозова група изглежда има намаляване на ефикасността на някои крайни точки в сравнение с по-високите дозови групи, които са последователни навсякъде в двете проучвания. Дозата фамцикловир 125 mg също изглежда с по-ниско качество на по-високите дози при първоначални пациенти с нови лезии след началото на антивирусното лечение. Тъй като първичните пациенти обикновено преживяват по-тежко първия епизод от пациенти с повтарящ епизод (*Sacks* 1995), се смята, че една начална доза от 125 mg фамцикловир ще бъде по-малко ефикасна от по-висока доза. Няма разлики в резултатите за ефикасността между 250 mg и 500 mg дози фамцикловир. Всички дози фамцикловир се понасят добре, без разлики било то в характера или честотата на нежеланите събития сред различни дози фамцикловир. Следователно, дозата от 250 mg фамцикловир е избрана за най-ниската ефективна доза за лечение на първия епизод генитален херпес.

ЕПИЗОДИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА РЕЦИДИВИРАЩ ХЕРПЕС И СУПРЕСИЯ НА РЕЦИДИВИРАЩ ХЕРПЕС Не са наблюдавани несъответствия във връзка с епизодично лечение в държавите-членки, следователно 125 mg два пъти дневно за пет дни се счита за приемлива дозировка за това показание.

Що се отнася до супресията, дозицията от 250 mg два пъти дневно е в съответствие със съществуващите насоки. В двете основни проучвания са изследвани три схеми: 125 mg три пъти дневно, 250 mg два пъти дневно, 250 mg три пъти дневно. Всички схеми превъзхождат плацебо по отношение на двете първични крайни точки, и те се смятат за значими. В проучвания 033 и 049 е отбелязано, че връзка доза-отговор не се наблюдава. СНМР отбелязва, че дневната доза, която се препоръчва за лечение на рецидивиращ епизодичен генитален херпес (125 mg два пъти дневно) при имунокомпетентни пациенти, е по-ниска от препоръчителната доза за супресия (250 mg два пъти дневно). Дозите, избрани за епизодично лечение и потискане на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпетентни пациенти, са определени в копиращи, многодозови, плацебо-контролирани проучвания. Две проучвания (035 и 036) са представени за разглеждане на три дози (125 mg, 250 mg и 500 mg два пъти дневно за пет дни) за епизодично лечение на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпетентни пациенти. И трите дози значително превъзхождат плацебо във времето за лечение на лезиите, изчезване на симптомите и времето за спиране на вирусното отделяне. Не са установени разлики в ефикасността, отчетена между трите активни дозови групи. Като цяло, няма различия в характера, честотата и тежестта на нежеланите реакции сред трите активни дозови групи или плацебо. Ето защо, 125 mg два пъти дневно се определя за най-ниската ефективна доза.

Дозовият режим за потискане на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпетентни пациенти е също споменат в три проучвания. Едно дозоопределящо проучване (024) установява, че 125 mg и 250 mg два пъти дневно са значително по-добри от плацебо. Въпреки

това, дозата 250 mg два пъти дневно има най-голям ефект върху супресията при анализа на времето до първия клинично потвърден рецидив на генитален херпес.

Въпреки че изглежда парадоксално, че дозата, препоръчвана за супресия на рецидив на генитален херпес, е по-голяма от тази, използвана за лечение на активно обостряне на рецидив, ключовата крайна точка е времето до клинично потвърдените рецидиви. На тази крайна точка дозата 250 mg два пъти дневно превъзхожда дозата 125 mg два пъти дневно.

В основните проучвания 033 и 049 дозата 250 mg два пъти дневно е оценена заедно с дозите 125 mg три пъти дневно и 250 mg три пъти дневно. Всички дозови схеми са ефективни в сравнение с плацебо и подобни помежду си, въз основа на времето до първия клинично потвърден рецидив и процента на пациентите без вирусологично потвърдени епизоди с лезия на 6 месеца.

Въз основа на резултатите от тези три проучвания, дозата 250 mg два пъти дневно е избрана за супресия на генитален херпес, тъй като превъзхожда прилаганата веднъж дневно и схемите от 125 mg два пъти дневно в проучване 024, ефективността и е доказана и в трите проучвания, и не съществува ясно предимство на схемите три пъти дневно при проучвания 033 и 049.

СНМР заключава, че наличните данни подкрепят ефикасността и безопасността на избраните дози, и двете дози, 125 mg два пъти дневно за лечение на рецидивиращи епизоди и 250 mg два пъти дневно за супресивно лечение на генитален херпес.

ИМУНОКОМПРОМЕТИРАНИ ВЪЗРАСТНИ

ЕПИЗОДИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА РЕЦИДИВИРАЩ ХЕРПЕС

Famvir е показан за лечение на епизодични рецидивиращи инфекции с херпес симплекс при пациенти, инфектирани с ХИВ, когато препоръчаният дозов режим е 500 mg два пъти дневно в продължение на седем дни. Така СНМР одобрява ограничение до рецидивиращ генитален херпес на пациенти, заразени с ХИВ, което отразява резултатите от съответните клинични проучвания (083).

Резюмето на комбинирани проучвания 102 и 195 показва ползите от фамцикловир при супресия на рецидиви на вирус херпес симплекс при имунокомпетентни пациенти в сравнение с пациенти, инфектирани с ХИВ. При проучване 102 83 % от пациентите, инфектирани с ХИВ, получаващи фамцикловир, остават без рецидиви, в сравнение с 42 % от пациентите, приемащи плацебо. През 4-те месеца от проучване 195, 90 % от пациентите, инфектирани с ХИВ, са без клинично диагностицирани рецидиви. Резултатите от двете проучвания са подобни на това, което е докладвано от (Mertz, et al 1997.) за имунокомпетентни пациенти в 4-месечно проучване, когато 90 % от пациентите, получаващи фамцикловир, са без вирусологично потвърден генитален херпес, в сравнение с 48 % от пациентите, лекувани с плацебо. Докато двете проучвания 102 и 195 са малки по размер и обхват на пациентите резултатите за потискане на вирусните рецидиви са последователни и разширени при пациенти с брой CD4 клетки + под и над 200 клетки/mm³. Продължителността на активния период на лечение е само 8 седмици. Въпреки че не е контролирано, проучване -195 предоставя поддържащи доказателства за супресивна ефикасност и по отношение на различни крайни точки (вирусологични / клинични рецидиви).

Въпреки че основното проучване за това показание / група (083) е представено с някои недостатъци, които, взети заедно, изключват надеждно заключение относно по-ниско качество на дозировката 500 mg фамцикловир два пъти дневно в сравнение с 5 x 400 mg ацикловир, е потвърдено, че този режим е одобрен за по-голямата част на държавите-членки на ЕС. Статия от (Strick, и съмп. 2006 г.) обсъжда качествата на супресивното спрямо епизодичното лечение на херпес симплекс вирус при пациенти, инфектирани с ХИВ. В обобщение, фамцикловир 500 mg два пъти дневно е ефективен и безопасен при супресия на рецидиви на херпес симплекс вирус при пациенти, инфектирани с ХИВ. Така СНМР потвърждава 500 mg два пъти дневно за седем дни за одобрената дозировка при това показание.

СУПРЕСИЯ НА РЕЦИДИВИРАЩ ХЕРПЕС

Схемата 500 mg два пъти дневно се препоръчва от някои от насоките и никоя друга схема не е проучена. Проучване 102 сравнява фамцикловир 500 mg два пъти дневно с плацебо.

Одобреният дневен дозов режим за епизодично или супресивно лечение на рецидивиращ генитален херпес при пациенти, инфектирани с ХИВ, е 500 mg два пъти дневно.

Препоръчаната доза за лечение на пациенти, инфектирани с ХИВ, е по-голяма от препоръчителните за имунокомпетентни пациенти, тъй като клиничният опит и практика за предписване предполагат, че са нужни по-високи дози от антивирусни средства, за да предоставят адекватна супресия на пациенти, инфектирани с ХИВ. Освен това, за дозата фамцикловир 500 mg два пъти дневно е установено при клинични проучвания, че е ефективна, безопасна и се понася добре при тази група пациенти.

Дозировката е одобрена от СНМР.

Специална популация пациенти

Дозовите препоръки, предложени за пациенти с бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност на хемодиализа, чернодробно увреждане и възрастни хора, са одобрени от СНМР.

Famvir не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като не са събрани данни за безопасността и ефикасността в тази популация пациенти.

Съображения за доза от 750 mg

СНМР отбелязва препоръчаните дози за различните дозировки, както е посочено по-горе. Най-високата приложима доза, въз основа на оценката на представените данни, е 500 mg фамцикловир. По този начин, 750 mg съдържание в таблетка се счита за неактуално. СНМР препоръчва отмяната на тази доза в съответните държавите-членки. В рамките на ЕИП, 750 mg съдържание в таблетка в момента е одобрена само в Ирландия, Обединеното кралство и Испания.

Точка 4.3: Противопоказания

Тази точка е актуализирана с цел отстраняване на популации пациенти, които не са проучени, и това трябва да се отбележи в точка 4.4. Famvir не трябва да се използва при свръхчувствителност към активното вещество, някое от помощните вещества и пенцикловир.

Точка 4.4: Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този раздел е актуализиран, за да отразява употребата при специални популации пациенти, които преди това са били включени в точка 4.3. Освен това, едно предупреждение е преразгледано, за да посочва, че въпреки че честотата на вирусно отделяне е намалена с използването на антивирусен продукт, рискът от предаване е все още теоретично възможен, така че пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват полови контакти. Една скорошна публикация, от *Money B et al*, подкрепя включването на това предупреждение, което е одобрено от СНМР.

Точка 4.5: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са установени клинично значими взаимодействия. Въпреки това, фамцикловир бързо се превръща *in vivo* в пенцикловир, който се елиминира от плазмата предимно чрез бъбречна екскреция. Пробенецид, известен инхибитор на транспортната система за биологични киселини, или лекарства, които се елиминират в значителна степен чрез активна тубулна секреция, може да повлияе на бъбречното елиминироване на пенцикловир чрез инхибиране или конкуренция на мястото на тубулна секреция. Има данни в литературата, че пробенецид влияе върху елиминироването на съединения, структурно сходни с пенцикловир. Поради това взаимодействие на фамцикловир / пенцикловир с пробенецид не може да се изключи. По аналогия с горните доклади се е предполага, че пробенецид може да увеличи AUC на

пенцикловир с приблизително 50 %. СМНР се съгласява, че пациентите, лекувани с 500 mg три пъти дневно едновременно с пробенецид, трябва да бъдат наблюдавани за токсичност. Също така е договорено, че намаляване на дозата до 250 mg три пъти дневно е най-добрият вариант, когато се появи значителна токсичност. Формулировката на КХП е актуализирана, за да отрази това.

Точката е също така актуализирана, за да отрази лекарствени взаимодействия, свързани с участието на алдехид оксидаза. Преобразуването на фамцикловир до пенцикловир включва два етапа: на деацетилиране на фамцикловир до 6-дезоксипенцикловир и от окисляването на 6-дезоксипенцикловир до пенцикловир. Деацетилирането е катализирано от ензима алдехид оксидаза. Неотдавна са публикувани две статии за инхибиране на човешка чернодробна алдехид оксидаза при *in vitro* изследвания (Obach 2004; Obach, 2004). Най-мощният инхибитор, установен в тези проучвания *in vitro*, е ралоксифен.

Точка 4.6: Бременност и кърмене

В съответствие с информацията в точка 5.3, тази точка е актуализирана, по-специално по отношение на мъжкия фертилитет. Резултатите от проучването показват липсата на ефект върху броя сперматозоиди или по-специално концентрацията, което предоставя сериозни доказателства, че видът на тестикуларната токсичност, наблюдавана при животни, не е доказана при пациенти. За разлика от токсикологичните находки, когато фамцикловир причинява тестикуларна токсичност при плъхове, мишки и кучета в дози от най-малко 150 mg/kg, тези клинични проучвания ясно показват, че в терапевтични дози от 250 mg два пъти дневно (за 6 mg/kg), фамцикловир не се отразява на човешката сперматогенеза или качеството на спермата. Освен това, дълготрайното лечение с фамцикловир в доза от 250 mg два пъти дневно за 52 седмици се понася добре при мъжете с рецидивиращ генитален херпес и демонстрира данни за безопасност, сравними с плацебо.

Не са наблюдавани значими промени в няколко от параметрите на спермата след продължително лечение с 250 mg фамцикловир два пъти дневно. Въпреки това не може да се изключи, че в краткосрочен план на лечение с високи дози (напр. 500 mg три пъти дневно) може да засегне мъжкия фертилитет при хората. Точка 4.6 е съответно актуализирана.

Точка 4.7: Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите, при които се наблюдават определени нежелани събития, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

Точка 4.8: Нежелани лекарствени реакции

Честотата и регистрацията на нежелани събития в тази точка са актуализирани въз основа на комплексна оценка за безопасност на нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит.

Точка 5.1: Фармакодинамични свойства

Анализ на съществуващите данни за вирусна резистентност към фамцикловир е разгледан и отразен в тази точка. Няма доказателства за каквото и да било повишаване на резистентността, въпреки постепенното увеличение в приложението на антивирусните продукти. Способността на херпес симплекс вирус да предизвика доживотна латентна инфекция, заедно с констатацията, че по-голямата част на резистентни изолати на херпес симплекс вирус, проучени до момента, са с намалена патогенност в сравнение с дивия тип вирус, помагат да се обясни това наблюдение. Тази точка на КХП е преразгледана, за да отразява текущите знания за вирусна резистентност.

Точка 5.2: Фармакокинетични свойства

Точката е преразгледана, по-специално по отношение на специалните популации, като хората в напреднала възраст. Въз основа на сравнение на кръстосани проучвания, средната AUC на пенцикловир е с около 30 % по-висока и бъбречният клирънс на пенцикловир е около 20 % по-нисък след перорално приложение на фамцикловир при доброволци в напреднала възраст (65 - 79 години) в сравнение с по-млади доброволци. Отчасти тази разлика може да се дължи на различията в бъбречната функция между двете възрастови групи. Не се препоръчва корекция на дозата въз основа на възрастта, освен ако бъбречната функция не е нарушена.

Точка 5.3: Предклинични данни за безопасност

Становището по отношение на обратимостта на дегенеративния тестикуларен епител е актуализирано. Становището, че тестикуларните находки са до голяма степен обратими, се подкрепя от наблюдения, направени при проучвания за хронична дозова токсичност, при които тестикуларните находки са обратими в голяма степен след 12-седмична продължителност на възстановяване и частично обратими след по-кратки периоди за възстановяване.

СНМР счита отговора на ПРУ за не напълно задоволителен. Въпреки това, СНМР подкрепя предложението на ПРУ да се ангажира със специален мониторинг и докладване на злокачествени заболявания с бъдещи периодични актуализирани доклади за безопасност.

Листовка

Листовката е актуализирана, за да отразява хармонизацията на КХП.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

В заключение, въз основа на оценката на предложението и отговорите на ПРУ, както и след обсъжданията на Комитета, СНМР приема хармонизирани документи за информация за продукта за множеството представяния на Famvir и свързаните с него имена, вземайки предвид лекарствените форми. По-специално са хармонизирани показанията и свързаните с тях препоръки за дозировка. Приети са задължения, които да се предприемат от ПРУ. Въз основа на гореизложеното, СНМР счита, че съотношението полза/риск за Famvir е благоприятно и хармонизираните документи за информация за продукта са приемливи.

Като се има предвид, че

- обхватът на процедурата по сезиране е да се постигне хармонизиране на Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката.

- Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателя на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научната дискусия в рамките на Комитета,

СНМР препоръчва изменението на разрешенията за употреба, за които Кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Famvir и сродни имена (виж Приложение I). СНМР препоръчва също така отмяна на 750 mg филмирани таблетки за Famvir и сродни имена.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 125 mg филмирани таблетки

Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 250 mg филмирани таблетки

Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg филмирани таблетки

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Инфекции с вируса на варицела зостер (VZV) – херпес зостер

Famvir е показан за

- лечение на херпес зостер вирусна инфекция и херпес зостер офталмикус при имунокомпетентни възрастни пациенти (вж. точка 4.4)
- лечение на херпес зостер вирусна инфекция при имунокомпрометирани възрастни пациенти (вж. точка 4.4)

Инфекции с вируса на херпес симплекс (HSV) – генитален херпес

Famvir е показан за

- лечение на първичен или рецидивиращ епизод на генитален херпес при имунокомпетентни възрастни пациенти
- лечение на рецидивиращ епизод на генитален херпес при имунокомпрометирани възрастни пациенти
- потискане на рецидив на генитален херпес при имунокомпетентни и имунокомпрометирани възрастни пациенти

Не са провеждани клинични проучвания при HSV-инфектирани имунокомпрометирани пациенти за други причини освен HIV-инфекция (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Херпес зостер вирусни инфекции при възрастни имунокомпетентни пациенти

500 mg три пъти дневно, в продължение на седем дни.

Лечението трябва да се започне възможно най-скоро след диагностициране на херпес зостер вирусната инфекция.

Херпес зостер вирусни инфекции при възрастни имунокомпрометирани пациенти

500 mg три пъти дневно в продължение на десет дни.

Лечението трябва да се започне възможно най-скоро след диагностициране на херпес зостер вирусната инфекция.

Генитален херпес при възрастни имунокомпетентни пациенти

Първи епизод на генитален херпес: 250 mg три пъти дневно в продължение на пет дни.

Препоръчва се започване на лечение колкото се може по-скоро след поставяне на диагнозата първи епизод на генитален херпес.

Епизодично лечение на рецидивиращ генитален херпес: 125 mg два пъти дневно в продължение на пет дни. Препоръчва се започване на лечение колкото се може по-скоро след появата на продромални симптоми (напр. смъдене, сърбеж, парене, болка) или лезии.

Рецидивиращ генитален херпес при възрастни имунокомпрометирани пациенти

Епизодично лечение на рецидивиращ генитален херпес: 500 mg два пъти дневно в продължение на седем дни. Препоръчва се започване на лечение колкото се може по-скоро след появата на продромални симптоми (напр. смъдене, сърбеж, парене, болка) или лезии.

Потискане на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпетентни възрастни пациенти

250 mg два пъти дневно. Супресивната терапия трябва да бъде преустановена след максимум 12 месеца непрекъснато противовирусно лечение, за да се направи преоценка на честотата и тежестта на рецидивите. Минималният период за преоценка трябва да включва два рецидива. Пациентите, при които заболяването продължава да е силно изразено, могат да започнат отново провеждането на супресивно лечение.

Потискане на рецидивиращ генитален херпес при възрастни имунокомпрометирани пациенти 500 mg два пъти дневно.

Пациенти с бъбречно увреждане

Тъй като намаленият клирънс на пенцикловир е свързан с намалена бъбречна функция, измерена чрез креатининовия клирънс, е необходимо особено внимание при дозиране на лекарството при пациенти с нарушена бъбречна функция. Препоръчваните дози при възрастни пациенти с бъбречно увреждане са представени в Таблица 1.

Таблица 1 Препоръчвани дози при възрастни пациенти с бъбречно увреждане

Показание и схема на дозиране	Креатининов клирънс [ml/min]	Коригирана схема на дозиране
Херпес зостер при имунокомпетентни възрастни пациенти		
500 mg три пъти дневно в продължение на 7 дни	≥ 60	500 mg три пъти дневно в продължение на 7 дни
	40 до 59	500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни
	20 до 39	500 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни
	< 20	250 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни
	Пациенти на хемодиализа	250 mg след всяка диализа в продължение на 7 дни
Херпес зостер при имунокомпрометирани възрастни пациенти		
500 mg три пъти дневно в продължение на 10 дни	≥ 60	500 mg три пъти дневно в продължение на 10 дни
	40 до 59	500 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни
	20 до 39	500 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни
	< 20	250 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни
	Пациенти на хемодиализа	250 mg след всяка диализа в продължение на 10 дни
Генитален херпес при имунокомпетентни възрастни пациенти – първи епизод на генитален херпес		
250 mg три пъти дневно в продължение на 5 дни	≥ 40	250 mg три пъти дневно в продължение на 5 дни
	20 до 39	250 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни
	< 20	250 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни
	Пациенти на хемодиализа	250 mg след всяка диализа в продължение на 5 дни
Генитален херпес при имунокомпетентни възрастни пациенти – епизодично лечение на рецидивиращ генитален херпес		
125 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни	≥ 20	125 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни
	< 20	125 mg веднъж дневно в

	Пациенти на хемодиализа	продължение на 5 дни 125 mg след всяка диализа в продължение на 5 дни
Генитален херпес при имунокомпрометирани възрастни пациенти – епизодично лечение на рецидивиращ генитален херпес		
500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни	≥ 40	500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни
	20 до 39	500 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни
	< 20	250 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни
	Пациенти на хемодиализа	250 mg след всяка диализа в продължение на 7 дни
Потискане на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпетентни възрастни пациенти		
250 mg два пъти дневно	≥ 40	250 mg два пъти дневно
	20 до 39	125 mg два пъти дневно
	< 20	125 mg веднъж дневно
	Пациенти на хемодиализа	125 mg след всяка диализа
Потискане на рецидивиращ генитален херпес при имунокомпрометирани възрастни пациенти		
500 mg два пъти дневно	≥ 40	500 mg два пъти дневно
	20 до 39	500 mg веднъж дневно
	< 20	250 mg веднъж дневно
	Пациенти на хемодиализа	250 mg след всяка диализа

Пациенти с бъбречно увреждане на хемодиализа

Тъй като 4 часа хемодиализа водят до приблизително 75% понижаване на плазмените концентрации на пенцикловир, фамцикловир трябва да се прилага непосредствено след диализата. Препоръчаните схеми на дозиране при пациенти на хемодиализа са включени в Таблица 1.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за пациентите с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2 “Фармакокинетични свойства”).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не се изисква коригиране на дозата, освен ако не е налице нарушена бъбречна функция.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Famvir при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение

Famvir може да се приема независимо от приема на храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
Свръхчувствителност към пенцикловир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция е необходимо коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.9).

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Famciclovir не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Превръщането на фамцикловир в неговия активен метаболит пенцикловир може да бъде нарушено при тези пациенти, което може да доведе до по-ниски плазмени концентрации на пенцикловир и по този начин да бъде намалена ефикасността на фамцикловир.

Употреба при лечение на херпес зостер

Необходимо е внимателно проследяване на клиничния отговор, особено при имунокомпрометирани пациенти. Трябва да се има предвид прилагането на интравенозна противовирусна терапия при недостатъчно повлияване от пероралната терапия.

Пациентите с усложнена херпес зостер вирусна инфекция, например такива с висцерално засягане, дисеминиран херпес зостер, моторни невропатии, енцефалит и мозъчносъдови усложнения трябва да бъдат лекувани с интравенозна противовирусна терапия.

Имунокомпрометирани пациенти с херпес зостер офталмикус или такива с повишен риск от разпространение на заболяването и засягане на вътрешните органи също трябва да бъдат лекувани с интравенозна противовирусна терапия.

Заразяване с генитален херпес

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват сексуални контакти при наличие на симптоми на заболяването, дори ако е започнато лечение. По време на супресивно лечение с противовирусни лекарствени средства честота на излъчване на вируса значително намалява. Независимо от това заразяването все още е възможно. Поради тази причина, в допълнение към терапията с фамцикловир, се препоръчва пациентите да използват безопасни сексуални практики.

Друго

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху фамцикловир

Не са установени клинично значими взаимодействия.

Едновременната употреба на пробенецид може да повиши плазмените концентрации на пенцикловир, активният метаболит на фамцикловир, чрез конкуриране по отношение на механизма на елиминиране.

Поради тази причина пациентите, приемащи фамцикловир в доза 500 mg три пъти дневно, на които едновременно се прилага и пробенецид, трябва да бъдат проследявани за поява на токсичност. Ако пациентите получат силна замаяност, сънливост, обърканост или други нарушения на централната нервна система, може да се има предвид намаляване на дозата на фамцикловир на 250 mg три пъти дневно.

Фамцикловир се нуждае от алдехидоксидаза, за да бъде превърнат в пенцикловир, неговият активен метаболит. Установено е, че ралоксифен е мощен инхибитор на този ензим *in vitro*. Едновременното прилагане с ралоксифен би могло да повлияе образуването на пенцикловир, а по този начин и ефикасността на фамцикловир. При едновременно прилагане на ралоксифен с фамцикловир трябва да бъде проследена клиничната ефикасност на противовирусната терапия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Налице са ограничено количество данни относно употребата на фамцикловир при бременни жени (по-малко от 300 проследявани бременности). На базата на тази ограничена информация, кумулативният анализ на данните от проспективни и ретроспективни проучвания за употреба при бременни не предоставя никакви доказателства, че продуктът причинява никакви специфични фетални дефекти или вродени аномалии. Проучванията при животни не показват никакви ембриотоксични или тератогенни ефекти на фамцикловир или пенцикловир (активният метаболит на пенцикловир). Фамцикловир не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалните ползи от лечението не превишават потенциалните рискове.

Кърмене

Не е установено дали фамцикловир се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при животни показват екскреция на пенцикловир в млякото. Ако състоянието на жената налага лечение с фамцикловир, би могло да се обмисли спиране на кърменето.

Фертилитет

Клиничните данни не показват никакво влияние на фамцикловир върху мъжкия фертилитет след дългосрочно лечение с перорална доза от 250 mg два пъти дневно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това пациентите, които изпитват замаяност, сънливост, обърканост или други нарушения от страна на централната нервна система, докато приемат Famvir, трябва да избягват да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В хода на клиничните проучвания се съобщава за случаи на главоболие и гадене. Като цяло оплакванията са били леки или средно изразени и с подобна честота, както при пациентите, лекувани с плацебо. Всички останали нежелани реакции са били съобщени по време на постмаркетинговия период.

Общо 1 587 пациенти са приемали фамцикловир в препоръчаните дози в хода на плацебо (n=657) и активно (n=930) контролирани проучвания. Проучванията са разгледани ретроспективно с цел получаване на данни за честотите на всички изброени по-долу нежелани реакции. За нежеланите реакции, които никога не са били наблюдавани в хода на проучванията, се очаква горната граница на 95% доверителен интервал да не бъде по-висока от 3/X (въз основа на “правилото на тройката”), с X, съответстващ на общия брой участници (n=1 587).

Нежеланите реакции (Таблица 2) са подредени в зависимост от честотата съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 2 Нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки:	Тромбоцитопения
Психични нарушения	
Нечести:	Обърканост
Редки:	Халюцинации
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие
Чести:	Замаяност, сънливост
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Гадене, повръщане
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Отклонение в резултатите на тестовете за оценка на чернодробната функция
Редки:	Холестатична жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести:	Обрив, сърбеж
Нечести:	Уртикария, сериозни кожни реакции* (напр. еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза)

* Никога не са съобщавани в клинични проучвания, честотата е въз основа на “правилото на тройката”

Като цяло нежеланите реакции, докладвани в хода на клиничните проучвания при имунокомпрометирани пациенти, са подобни на тези, съобщени при имунокомпетентната популация. По-често се съобщава за гадене, повръщане и отклонения в тестовете за оценка на чернодробната функция, особено при по-високи дози.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на фамцикловир е ограничен. В случай на предозиране трябва да се приложи подходяща поддържаща и симптоматична терапия. В редки случаи се съобщава за остра бъбречна недостатъчност при пациенти с подлежащо бъбречно заболяване, при които дозата на фамцикловир не е била адекватно понижена съобразно бъбречната функция. Пенцикловир се диализира, плазмените концентрации се понижават приблизително със 75% след 4 часа хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори, с изключение на инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: JO5AB09

Механизъм на действие

Фамцикловир е перорално предлекарство на пенцикловир. Фамцикловир се превръща бързо *in vivo* в пенцикловир, който *in vitro* показва активност срещу херпес симплекс вируси (HSV тип 1 и 2), варицела-зостер вирус, Epstein-Barr вирус и цитомегаловирус.

Противовирусният ефект на фамцикловир, приложен перорално, е демонстриран в няколко модела с опитни животни: този ефект се дължи на превръщането му *in vivo* в пенцикловир. В инфектирани с вирус клетки вирусната тимидинкиназа (ТК) фосфорилира пенцикловир в монофосфат, който с помощта на клетъчна киназа се превръща в пенцикловир трифосфат. Трифосфатът персистира в инфектираните клетки в продължение на 12 часа и инхибира удължаването на веригата на вирусната ДНК чрез конкурентно инхибиране на свързването на деоксигуанозин трифосфата с нарастващата вирусна ДНК, като по този начин спира репликацията на вирусната ДНК. В неинфектирани клетки, лекувани с пенцикловир, концентрациите на пенцикловир са едва доловими. Поради това възможността за токсични ефекти върху клетките на бозайника гостоприемник е ниска и е малко вероятно неинфектирани клетки да бъдат засегнати при терапевтични концентрации на пенцикловир.

Резистентност

Както и при ацикловир, най-често срещаната форма на резистентност сред херпес симплекс вирусните щамове е недостатъчно производство на ензима тимидинкиназа (ТК). Такива щамове с ТК недостатъчност се очаква в повечето случаи да бъдат кръстосано-резистентни както към пенцикловир, така и към ацикловир.

Резултатите от 11 включващи пациенти от цял свят проучвания с пенцикловир (локална или интравенозна форма) и фамцикловир, при имунокомпетентни и имунокомпрометирани пациенти, включително проучвания, при които има до 12 месеца лечение с фамцикловир, показват ниска обща честота на пенцикловир-резистентни изолати: 0,2% (2/913) при имунокомпетентни и 2,1% (6/288) при имунокомпрометирани пациенти. Резистентните изолати са открити предимно при започване на лечението или в плацебо групата, резистентност по време или след приключване на лечението с фамцикловир или пенцикловир е наблюдавана само при двама имунокомпрометирани пациенти.

Клинична ефикасност

В хода на плацебо контролирани и активно контролирани проучвания при имунокомпетентни и имунокомпрометирани пациенти с неусложнена херпес зостер вирусна инфекция фамцикловир ефективно разнася лезиите. В активно контролирано клинично проучване фамцикловир показва ефикасност при лечение на херпес зостер офталмикус при имунокомпетентни пациенти.

Ефикасността на фамцикловир при имунокомпетентни пациенти с първи епизод на генитален херпес е доказана в три активно контролирани проучвания. Две плацебо контролирани проучвания при имунокомпетентни пациенти и едно активно контролирано проучване при HIV-инфектирани пациенти с рецидивиращ генитален херпес показват ефикасността на фамцикловир.

Две плацебо контролирани 12-месечни проучвания при имунокомпетентни пациенти с рецидивиращ генитален херпес показват, че пациентите, лекувани с фамцикловир, имат значително намаляване на честотата на рецидивите спрямо пациентите на лечение с плацебо. Плацебо контролирани и неконтролирани проучвания с продължителност до 16 седмици показват, че фамцикловир ефективно потиска рецидивирания генитален херпес при HIV-инфектирани пациенти; плацебо контролирано проучване показва, че фамцикловир значимо намалява процента на дните на симптоматично и асимптоматично излъчване на HSV.

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи фармакокинетични характеристики

Абсорбция

Фамцикловир е перорално предлекарство на противовирусното средство пенцикловир. След перорален прием фамцикловир бързо и ефикасно се абсорбира и превръща в пенцикловир. Бионаличността на пенцикловир след перорален прием на фамцикловир е 77%. Средните пикови плазмени концентрации на пенцикловир след перорален прием на 125 mg, 250 mg, 500 mg и 750 mg фамцикловир е съответно 0,8 microgram/ml, 1,6 micrograms/ml, 3,3 micrograms/ml и 5,1 micrograms/ml, и се достигат средно за около 45 минути след приемане на дозата.

Кривите плазмена концентрация/време за пенцикловир са подобни след еднократно и многократно (три пъти дневно и два пъти дневно) дозиране, показвайки, че не се наблюдава кумулиране на пенцикловир при многократно прилагане на фамцикловир.

Системната наличност (AUC) на пенцикловир при перорален прием на фамцикловир не се влияе от приема на храна.

Разпределение

Пенцикловир и неговият 6-дезоксипрекурсор се свързват слабо с плазмените протеини (< 20%).

Метаболизъм и елиминиране

По принцип фамцикловир се елиминира като пенцикловир и неговия 6-дезоксипрекурсор, които се екскретират в урината. В урината не се установява непроменен фамцикловир. Тубулната секреция допринася за бъбречното елиминиране на пенцикловир.

Крайното време на полуживот на пенцикловир както след еднократен, така и при многократен прием на фамцикловир е приблизително 2 часа.

Данните от предклиничните проучвания не показват потенциал за индукция на цитохром P450 ензимите или за инхибиране на CYP3A4.

Фармакокинетични характеристики при специални популации

Пациенти с херпес зостер вирусна инфекция

Неусложнената херпес зостер вирусна инфекция не оказва значимо влияние върху фармакокинетиката на пенцикловир, определена след перорален прием на фамцикловир. Крайното време на полуживот на пенцикловир при пациенти с херпес зостер вирусна инфекция е 2,8 часа и 2,7 часа, съответно след еднократен и многократен прием на фамцикловир.

Пациенти с бъбречно увреждане

Видимият плазмен клирънс, бъбречният клирънс и скоростта на елиминиране от плазмата се понижават линейно с намаляване на бъбречната функция, както при еднократно, така и при многократно дозиране. Необходимо е коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Леко или умерено чернодробно увреждане не повлияват системната наличност на пенцикловир след перорален прием на фамцикловир. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4). Фармакокинетиката на пенцикловир не е оценявана при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При тези пациенти е възможно да бъде нарушено превръщането на фамцикловир в неговия активен метаболит пенцикловир, което да доведе до по-ниски плазмени концентрации на пенцикловир и евентуално до намаляване на ефикасността на фамцикловир.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

При кръстосано сравняване на данни от отделни проучвания е установено, че след перорално приложение на фамцикловир при доброволци в старческа възраст (65-79 години), средната

AUC на пенцикловир е с 30% по-висока, а бъбречният клирънс с 20% по-нисък, спрямо млади доброволци. Вероятно част от тази разлика се дължи на различия в бъбречната функция между двете възрастови групи. Не се изисква коригиране на дозата въз основа на възрастта, освен ако не е налице нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Пол

Съобщава се за малки различия в бъбречния клирънс на пенцикловир между жени и мъже, които се отдават на половосвързани различия в бъбречната функция. Не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от пола.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Фармакологичните изпитвания за безопасност и токсичност при многократно прилагане не показват особен риск за хората.

Генотоксичност

При провеждане на обширни *in vivo* и *in vitro* тестове, създадени за откриване на генни мутации, хромозомни увреждания и нарушения в репликацията на ДНК, фамцикловир не показва генотоксичност. Подобно на други вещества от този клас пенцикловир води до хромозомни увреждания, но не индуцира генни мутации в бактериални клетъчни системи или клетки от бозайници, както и няма доказателства за повишена репарация на ДНК *in vitro*.

Карциногенност

При прилагане на високи дози при женски плъхове е наблюдавана повишена честота на аденокарцином на млечната жлеза – често срещан тумор при използваната по време на проучванията линия плъхове. Не се наблюдава ефект върху честотата на неоплазмите при мъжки плъхове, както и при мишки от двата пола.

Репродуктивна токсичност

Нарушен фертилитет (включващ хистопатологични промени в тестисите, нарушена морфология, намален брой и подвижност на сперматозоидите и намален фертилитет) е наблюдаван при мъжки плъхове, приемащи 500 mg/kg/ден. Освен това, в хода на проучванията за обща токсичност са наблюдавани дегенеративни промени в епитела на тестисите. Находката е обратима и не е наблюдавана при други вещества от този клас. Проучванията при животни не показват никакъв негативен ефект върху женския фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.2 Несъвместимости

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.3 Срок на годност

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.4 Специални условия на съхранение

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.5 Данни за опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 125 mg филмирани таблетки
Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 250 mg филмирани таблетки
Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

фамцикловир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 125 mg филмирани таблетки
Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 250 mg филмирани таблетки
Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

фамцикловир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 125 mg филмирани таблетки

Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 250 mg филмирани таблетки

Famvir и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg филмирани таблетки

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

фамцикловир (famciclovir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Famvir е предписан лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. Той може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Famvir и за какво се използва
2. Преди да приемете Famvir
3. Как да приемате Famvir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Famvir
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА FAMVIR И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Famvir е противовирусно лекарство. Той спира размножаването на вирусите. Тъй като вирусите се размножават много рано в хода на инфекцията, ще имате най-добри резултати от лечението, ако приемете Famvir колкото е възможно по-скоро след появата на първите симптоми.

Famvir се използва за лечение на два типа вирусни инфекции при възрастни:

- Херпес зостер. Вирусна инфекция, която се причинява от вирус, наречен варицела-зостер (същият вирус, който причинява лещенката). Famvir спира разпространението на вируса в организма и така улеснява оздравяването.
- Famvir се използва също така за лечение на херпес зостер инфекция в областта на окото или на самото око (херпес зостер офталмичус).
- Генитален херпес. Гениталният херпес е вирусна инфекция, която се причинява от вируса на херпес симплекс тип 1 или 2. Обикновено се предава по полов път. Води до образуване на мехури, парене и сърбеж в областта на гениталиите, които могат да бъдат и болезнени. Famvir се използва за лечение на генитален херпес при възрастни. Хора, които имат чести епизоди на генитален херпес могат също така да приемат Famvir и за предотвратяване на нови епизоди.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ FAMVIR

Не приемайте Famvir

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към фамцикловир, към някоя от останалите съставки на Famvir, изброени в точка 6, или към пенцикловир (активният метаболит на фамцикловир и съставка на някои други лекарства).

Ако мислите, че може да сте алергични, **потърсете Вашия лекар за съвет.**

Обърнете специално внимание при употребата на Famvir

- Ако имате бъбречни проблеми (или сте имали преди). Вашият лекар може да реши да Ви предпише по-ниска доза Famvir.
- Ако имате проблеми с имунната система.
- Ако имате чернодробни проблеми.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, информирайте Вашия лекар, преди да започнете да приемате Famvir.

Деца и юноши (под 18-годишна възраст)

Не се препоръчва употребата на Famvir при деца и юноши.

Предотвратяване на разпространението на гениталния херпес

Ако приемате Famvir за лечение или потискане на генитален херпес, или ако сте имали генитален херпес в миналото, трябва да продължавате да практикувате безопасен секс, включително да използвате презервативи. Важно е да предотвратите предаването на инфекцията на други. Ако имате язви или мехури по гениталиите, не трябва да правите секс.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Особено важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- Ралоксифен (използва се за превенция и лечение на остеопороза).
- Пробенецид (използва се за лечение на повишените нива на пикочна киселина в кръвта вследствие на подагра и за повишаване на нивата на пеницилиновите антибиотици в кръвта) или някое друго лекарство, което може да увреди бъбреците Ви.

Прием на Famvir с храни и напитки

Може да приемате Famvir с или без храна.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, информирайте Вашия лекар. Famvir не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е строго наложително. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от терапията с Famvir по време на бременността.

Ако кърмите, информирайте Вашия лекар. Famvir не трябва да се използва по време на кърмене, освен в случай на категорична необходимост. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове от приема на Famvir по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Famvir може да причини замаяност, сънливост или объркване. **Не шофирайте и не работете с машини**, ако почувствате някой от тези симптоми, докато приемате Famvir.

Важна информация относно някои от съставките на Famvir

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, напр. лактоза, свържете се с него, преди да приемете това лекарство. Famvir 125 mg, 250 mg и 500 mg (зависи от страната) таблетките съдържат лактоза.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ FAMVIR

Винаги приемайте Famvir точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Дневната доза и продължителността на лечението зависят от типа на вирусната инфекция, която имате – вижте по-долу. Вашият лекар ще Ви предпише подходящата за Вас доза.
- За да постигнете най-добри резултати, започнете лечението колкото се може по-скоро след появата на първите симптоми.
- Не трябва да имате сексуални контакти с друг човек, докато имате симптоми на генитален херпес – дори ако сте започнали лечение с Famvir, тъй като може да предадете инфекцията на Вашия партньор.
- Ако имате или сте имали бъбречни проблеми, Вашият лекар може да реши да Ви предпише по-ниска доза Famvir.

Дозировка при херпес зостер

Ако имате нормална имунна система препоръчваната доза е

- една таблетка от 500 mg три пъти дневно в продължение на седем дни

Ако имате отслабена имунна система препоръчваната доза е

- една таблетка от 500 mg три пъти дневно в продължение на десет дни.

Дозировка при генитален херпес

Дозата зависи от състоянието на Вашата имунна система и стадия на инфекцията.

Ако имате нормална имунна система, дозите са както следва:

За *лечение на първа изява* препоръчваната доза е:

- една таблетка от 250 mg три пъти дневно в продължение на пет дни.

За *лечение на рецидив* препоръчваната доза е:

- една таблетка от 125 mg два пъти дневно в продължение на пет дни.

За *превенция на бъдещи рецидиви* препоръчваната доза е:

- една таблетка от 250 mg два пъти дневно.

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго да продължите лечението.

Ако имате отслабена имунна система, дозите са както следва:

За *лечение на настоящата изява* препоръчваната доза е:

- една таблетка от 500 mg два пъти дневно в продължение на седем дни.

За *превенция на бъдещи рецидиви* препоръчваната доза е:

- една таблетка от 500 mg два пъти дневно.

Вашият лекар ще Ви информира, колко дълго да продължите лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза Famvir

Ако вземете повече таблетки, отколкото трябва или ако някой друг случайно погълне Вашето лекарство, отидете незабавно при Вашия лекар или в болница за съвет. Покажете опаковката от таблетките.

Приемът на прекалено много Famvir може да засегне бъбреците. При пациенти, които вече са имали бъбречни проблеми, в редки случаи може да доведе до бъбречна недостатъчност, ако дозата им не бъде своевременно намалена.

Ако сте пропуснали да приемете Famvir

Ако сте пропуснали да приемете една доза Famvir, трябва да я приемете веднага щом се сетите. Приемете следващата доза по график. Не приемайте две дози в интервал по-малък от 1 час – в

такъв случай трябва да прескочите пропуснатата доза. Също така не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Famvir може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, причинени от Famvir, са обикновено леки до умерени по тежест.

Нежеланите реакции могат да се проявят с известна честота, която се определя както следва:

- много чести (засягат повече от 1 потребител на 10);
- чести (засягат 1 до 10 потребители на 100);
- нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000);
- редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000);
- много редки (засягат по-малко от 1 потребител на 10 000);

Сериозните нежелани реакции при Famvir са:

- **Големи мехури** по кожата или лигавицата на устните, очите, устата, носната кухина или гениталиите (могат да бъдат признаци на сериозна алергична кожна реакция, за честотата вижте по-долу).
- **Необяснима поява на синини**, червени или виолетови петна по кожата или **кървене от носа** (могат да бъдат признаци на понижение на броя на тромбоцитите, за честотата вижте по-долу).

Свържете се с лекар или отидете незабавно в спешното отделение на най-близката болница, ако получите някой от тези симптоми.

Много чести нежелани реакции

- Главоболие.

Чести нежелани реакции:

- Гадене;
- Повръщане;
- Замаяност;
- Сънливост;
- Обрив;
- Сърбеж;
- Отклонение в резултатите на теста за оценка на чернодробната функция.

Нечести нежелани реакции

- Обърканост;
- Сериозни кожни реакции.

Редки нежелани реакции:

- Халюцинации (виждане или чуване на неща, които в действителност ги няма);
- Пожълтяване на кожата и/или очите;
- Намален брой на тромбоцитите.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ FAMVIR

- Съхранявайте на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Famvir след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:”.
- Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- [Да се попълни съгласно националните изисквания].
- Не използвайте Famvir, ако забележите, че опаковката е повредена или има белези на подправяне.
- Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Famvir

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Как изглежда Famvir и какво съдържа опаковката

Филмирани таблетки

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в страните-членки на ЕЕО под следните имена:

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно одобрение на листовката {мм/гггг}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]