

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATEL, DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH
STÁTECH**

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Famvir 125 mg – Filmdabletten	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Famvir 250 mg – Filmdabletten	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakousko	Famvir 500 mg – Filmdabletten	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Kypr	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypr	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Kypr	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Kypr	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánsko	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánsko	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finsko	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finsko	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finsko	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francie	Oravir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francie	Oravir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Německo	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Německo	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Německo	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyslený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Německo	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Německo	Famciclovir-Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Německo	Famciclovir-Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Německo	Famciclovir-SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Německo	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Řecko	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Řecko	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Řecko	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Maďarsko	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Maďarsko	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánsko	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánsko	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	750 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itálie	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itálie	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itálie	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Itálie	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itálie	Famciclovir Sandoz	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Itálie	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itálie	Famciclovir Sandoz	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Itálie	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itálie	Famciclovir Sandoz	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Německo	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nizozemí	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nizozemí	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nizozemí	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Španělsko	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Španělsko	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Španělsko	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Španělsko	Famvir	750 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švédsko	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švédsko	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švédsko	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	125 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	250 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	500 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Famvir	750 mg	Potahované tablety	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU FAMVIR A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravek Famvir (famciklovir) byl zařazen do seznamu přípravků pro sjednocení souhrnů údajů o přípravku a byl zahájen postup předložení záležitosti k posouzení s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými souhrny údajů o přípravku a sjednotit jejich znění v celé Evropě. Předložení záležitosti k posouzení se týkalo všech obsahů léčivé látky (125 mg, 250 mg, 500 mg a 750 mg) a všech licencí.

Famciklovir je perorální proléčivo protivirového nukleosidového analoga pencikloviru, který je účinný proti viru herpes simplex typu 1 (HSV-1) a 2 (HSV-2) a proti viru varicella zoster (VZV).

Po perorálním podání podléhá famciklovir rozsáhlému metabolismu při prvním průchodu játry, aby byl přeměněn na penciklovir. Absolutní biologická dostupnost pencikloviru po podání famcikloviru je 77 %.

V infikovaných buňkách se penciklovir pomocí thymidin-kinázy rychle přeměňuje na penciklovir monofosfát, který je postupně přeměněn buněčnými kinázami na penciklovir trifosfát. Penciklovir trifosfát se podobá deoxyguanosintrifosfátu (dGTP), který je součástí DNA. Virová DNA polymeráza mylně zařazuje nukleosidový analog, penciklovir trifosfát, do rostoucího řetězce virové DNA namísto dGTP. Výsledkem je terminace řetězce virové DNA a zastavení replikace viru. Penciklovir je tudíž virostatický. Penciklovir dosahuje své maximální koncentrace v plazmě do 1 hodiny po podání.

Oddíl 4.1 Terapeutické indikace

V souhrnech údajů o přípravku různých členských států se objevovalo několik indikací.

Po zvážení dostupných údajů a současných vědeckých znalostí výbor CHMP považoval za harmonizované následující indikace:

Infekce virem varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Přípravek Famvir je indikován pro

- léčbu herpes **zoster** a jeho **oční** formy (herpes zoster postihující 1. větev trojklaného nervu) u **imunokompetentních** dospělých (viz oddíl 4.4)
- léčbu herpes zoster u **imunokompromitovaných** dospělých (viz oddíl 4.4)

Infekce virem herpes simplex (HSV) – genitální opar

Přípravek Famvir je indikován pro

- léčbu **prvních a rekurentních** epizod genitálního oparu u **imunokompetentních** dospělých
- léčbu **rekurentních** epizod genitálního oparu u **imunokompromitovaných** dospělých
- potlačení **rekurentního** genitálního oparu u **imunokompetentních i imunokompromitovaných** dospělých

Nebyly provedeny klinické studie u pacientů infikovaných virem HSV, kteří byli imunokompromitováni z jiných příčin než je infekce virem HIV¹ (viz oddíl 5.1).

Rozbor diskuzí, které se u jednotlivých indikací odehrávaly, je uveden níže.

a) HERPES ZOSTER U IMUNOKOMPETENTNÍCH A IMUNOKOMPROMITOVANÝCH DOSPĚLÝCH

Pivotní studie 007 a 008 byly základem původních registračních dokumentací. Studie 007 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná, aktivně kontrolovaná studie. Studie 008 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Do obou studií byli zařazeni imunokompetentní pacienti s nekomplikovaným herpes zoster. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou studiích doba do úplného vytvoření strupů na lézích v oblasti primárního postiženého dermatomu u populace intent-to-treat (ITT) (všichni randomizovaní pacienti). Sekundární

¹ HIV: virus lidské imunodeficiency

cílové parametry zahrnovaly dobu do vymizení všech puchýřků, délku trvání vylučování viru, dobu do vymizení akutní bolesti a délku trvání postherpetické neuralgie (PHN).

Studie 008 prokázala statisticky významné rozdíly famcikloviru 750 mg třikrát denně ve srovnání s placebem, co se týká primárního i několika sekundárních cílových parametrů účinnosti. Výběr placeba jako srovnávací látky však bylo považováno za problematické vzhledem k tomu, že existuje možnost aktivní léčby aciklovirem. Výbor CHMP se shodl na tom, že výsledkem léčby famciklovirem bylo významné snížení času do vyřešení kožních příznaků herpes zoster. Výsledkem akutní léčby herpes zoster famciklovirem 750 mg třikrát denně byla kratší doba do úplného vytvoření strupů ve srovnání s placebem a výsledkem léčby 750 mg i 500 mg třikrát denně byla kratší doba do vymizení puchýřků a doba do vymizení vředů. Byl vysloven názor, že studie 007 měla určité nedostatky. Pro hlavní parametry účinnosti nebyla prokázána superiorita a ze statisticky neodlišujících se výsledků nebylo možné odvodit non-inferioritu. Údaje však byly považovány za podpůrné.

Studie 086 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná, aktivně kontrolovaná multicentrická studie. Pacienti byli do studie zařazeni, jestliže byli imunokompromitováni po transplantaci kostní dřeně nebo orgánu nebo při onkologické léčbě a měli nekomplikovaný herpes zoster.

Primárním parametrem účinnosti byl podíl pacientů s novými lézemi při podávání studovaného přípravku. Sekundární parametry účinnosti zahrnovaly dobu do úplného vytvoření strupů na lezích, dobu do úplného zotavení a hodnocení bolesti a rozsevu. Famciklovir byl při léčbě herpes zoster u imunokompromitovaných pacientů účinný. Jeho účinnost při prevenci vytváření nových lézí byla shodná s aciklovirem a nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi 2 léčenými skupinami v žádném z parametrů účinnosti. Omezení frekvence dávkování famcikloviru mělo navíc za následek lepší přijatelnost pro pacienty. Bylo však poznamenáno, že ačkoliv výsledky sekundárních parametrů účinnosti nenaznačily odlišnost, studie nebyla zaměřena na průkaz non-inferiority.

Na základě údajů o biologické dostupnosti se výbor CHMP shodl na tom, že indikace léčba herpes zoster u imunokompetentních i imunokompromitovaných pacientů je doporučena.

b) HERPES ZOSTER POSTIHUJÍCÍ N. OPHTHALMICUS (1. VĚTEV TROJKLANÉHO NERVU) U IMUNOKOMPETENTNÍCH DOSPĚLÝCH

Studie 098 byla multicentrická randomizovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná studie, která srovnávala famciklovir 500 mg třikrát denně s aciklovirem 800 mg pětikrát denně. Do studie byli zařazeni pacienti s lokalizovanou formou herpes zoster, která postihuje první větev (n. ophthalmicus) trojklaného nervu (n. trigeminus). Primárním parametrem účinnosti byl podíl pacientů, kteří měli oční projevy v průběhu studie (7denní fáze léčby a 6měsíční období sledování).

Podíl pacientů, kteří měli během studie oční projevy, byl u pacientů léčených famciklovirem a aciklovirem obdobný. Podíl pacientů se závažnými očními projevy byl u obou léčených skupin rovněž podobný. Procento pacientů, kteří v průběhu studie prodělali ztrátu zrakové ostrosti, bylo u pacientů, kteří dostávali aciklovir, dvojnásobné ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni famciklovirem. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly pro žádný z primárních či sekundárních parametrů účinnosti.

Výbor CHMP se shodl, že aktivní léčba vede ke snížení počtu komplikací herpes zoster, který postihuje první větev trojklaného nervu, míra tohoto snížení počtu komplikací však zůstává sporná. V době studie již byly klinické přínosy léčby aciklovirem dobře prokázány a aciklovir byl standardem péče k minimalizaci očních komplikací, které jsou spojeny s touto formou herpes zoster. Rameno léčené placebem proto nebylo do této studie zařazeno, takže poznámky o absolutní účinnosti protivirových léčiv při prevenci očních komplikací nejsou v této studii jasně prokázány. Při srovnání se zprávami z literatury o neléčených pacientech nebo pacientech léčených placebem se nicméně zdá, že famciklovir omezuje závažné oční projevy.

Výbor CHMP se shodl, že dostupné údaje podporují indikaci léčba herpes zoster postihujícího první větev trojklaného nervu u imunokompetentních pacientů.

c) GENITÁLNÍ OPAR, PRVNÍ A REKURENTNÍ EPIZODY U IMUNOKOMPETENTNÍCH DOSPĚLÝCH A REKURENTNÍCH EPIZOD U IMUNOKOMPROMITOVANÝCH DOSPĚLÝCH

Studie 004, 011 a 040 byly randomizované multicentrické studie. Jako srovnávací léčivý přípravek byl použit aciklovir a primárním parametrem účinnosti byla doba do skončení vylučování viru. Studie 035

a 036 byly randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studie navržené ke srovnání účinnosti a bezpečnosti 3 dávek famcikloviru (125 mg, 250 mg, 500 mg) s placebem při akutní léčbě rekurentní epizody genitálního oparu. Pacienti museli mít léze v genitální oblasti. Tyto studie prokázaly, že famciklovir byl při léčbě rekurentního genitálního oparu významně lepší než placebo. Výběr kontroly placebem však byla v případě obou studií sporná. Pivotní studie byly provedeny s rameny s různým dávkováním famcikloviru.

Bylo uvedeno, že studie 083 prokázala účinnost u imunokompromitovaných pacientů s infekcí virem herpes simplex. Studie byla randomizovaná, aciklovirem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, dvojitě maskovaná multicentrická studie famcikloviru vs. acikloviru při klinicky zahajované epizodické léčbě rekurentních mukokutánních infekcí virem herpes simplex u pacientů infikovaných virem HIV. K hodnocení účinků léčby byly v případě primárního parametru účinnosti použity intervaly spolehlivosti pro rozdíl v poměrech (famciklovir mínus aciklovir). Famciklovir byl považován za stejně účinný jako aciklovir, jestliže horní limit dvoustranného intervalu 95% spolehlivosti byl nižší než 15 %. Sekundární proměnné zahrnovaly podíl pacientů, u kterých se v průběhu studie (včetně doby, kdy nebylo podáváno léčivo) vytvořily nové léze, dobu do úplného zotavení, dobu do skončení vylučování viru a dobu do vymizení bolesti v místě léze. Studie 083 prokázala, že famciklovir byl proti viru herpes simplex u HIV pozitivních pacientů stejně účinný jako aciklovir.

Výbor CHMP se shodl na tom, že dostupné údaje podporují indikaci léčba prvních a rekurentních epizod genitálního oparu u imunokompetentních pacientů a léčba rekurentních epizod genitálního oparu u imunokompromitovaných pacientů.

d) POTLAČENÍ REKURENTNÍHO GENITÁLNÍHO OPARU U IMUNOKOMPETENTNÍCH I IMUNOKOMPROMITOVANÝCH DOSPĚLÝCH

Podepřít terapeutický přínos famcikloviru při léčbě genitálních oparu měla u imunokompetentních pacientů jedna studie určená ke stanovení dávky (studie 024) a dvě pivotní studie (studie 033 a 049) a u imunokompromitovaných pacientů jedna studie určená ke stanovení dávky (studie 102).

Všechny studie potlačení genitálního oparu byly kontrolované placebem. Pivotní studie 033 a 049 u imunokompetentních pacientů byly randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie. Pacienti, kteří splňovali kritéria vhodnosti uchazeče, byli náhodně rozděleni (randomizováni) a dostávali buď famciklovir (125 mg třikrát denně, 250 mg dvakrát denně, nebo 250 mg třikrát denně) nebo placebo po dobu 52 týdnů. Populace pacientů se skládala z pacientů, kteří byli kandidáty pro supresivní léčbu. Výsledky ze studií 033 a 049 prokázaly významný účinek famcikloviru, co se týká potlačení rekurentního genitálního oparu.

Studie 024 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která sledovala dobu do první rekurence onemocnění. Výsledky prokázaly, že obě dávkovací schémata dvakrát denně (125 i 250 mg dvakrát denně) byla významně účinnější než placebo. Většina provedených analýz ukázala, že pouze famciklovir 250 mg dvakrát denně dával významně lepší výsledky než placebo. Studie 102 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, zkřížená studie s cílem zhodnotit bezpečnost a účinnost perorálního famcikloviru při potlačení symptomatického a symptomatického genitálního oparu u HIV infikovaných pacientů. Účastníci této studie byli randomizováni tak, aby dostávali buď famciklovir 500 mg nebo placebo dvakrát denně po dobu 8 týdnů, po kterých následovala 7denní eliminační fáze a poté druhé 8týdenní období, při kterém měli pacienti to schéma, které neměli v průběhu prvního období. Primárním parametrem účinnosti byl počet (%) dní vylučování viru z anogenitální oblasti. Hlavními sekundárními parametry účinnosti byly počet (%) dní vylučování viru z jakékoliv oblasti a počet (%) dní vylučování viru specifického pro určité místo v průběhu každého léčebného období.

Všichni pacienti, kteří začali užívat studované léčivo v průběhu 1. období, byli zahrnuti do analýzy ITT pro toto období. Do studie bylo zařazeno a bylo léčeno 48 pacientů. Z nich pouze 27 studií dokončilo. Celkem 14 pacientů bylo vyřazeno v průběhu 1. období a 7 pacientů bylo vyřazeno v průběhu 2. období. Mezi léčenými skupiny nebyly zjištěny žádné rozdíly v době vyřazení. Byl vysloven názor, že studie trvala příliš krátce na to, aby bylo možné spolehlivě zhodnotit profylaktickou účinnost famcikloviru. Bylo však poznamenáno, že procento pacientů, kteří dostávali placebo a kteří vylučovali virus z anogenitální oblasti, bylo v 1. období přibližně čtyřikrát vyšší než

procento pacientů kteří byli léčeni famciklovirem a vylučovali virus z anogenitální oblasti, a že rozdíly mezi léčenými skupinami, co se týká podílu pacientů, kteří vylučovali virus, byly statisticky významné jak v 1. období tak i při zkřížených analýzách.

Výbor CHMP vzal na vědomí, že nebyla provedena žádná srovnávací studie s aciklovirem. Shodl se však na tom, že dostupné údaje podporují indikaci potlačení rekurentního genitálního oparu u imunokompetentních a imunokompromitovaných dospělých.

Oddíl 4.2: Dávkování a způsob podání

HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER POSTIHUJÍCÍ N. OPHTHALMICUS (1. VĚTEV TROJHLANÉHO NERVU) U IMUNOKOMPETENTNÍCH DOSPĚLÝCH

V různých klinických studiích bylo zkoumáno několik dávek a dávkovacích schémat (dvakrát denně, třikrát denně). Na základě dostupných údajů dospěl výbor CHMP k názoru, že s ohledem na zjišťované parametry účinnosti se zdá dávkovací schéma 500 mg třikrát denně účinnější než 250 mg třikrát denně. Dávkovací schéma 750 mg třikrát denně nemělo ve srovnání se schématem 500 mg třikrát denně žádnou výhodu.

Výbor CHMP pro tuto indikaci schválil dávku 500 mg třikrát denně po dobu 7 dní.

HERPES ZOSTER U IMUNOKOMPROMITOVANÝCH DOSPĚLÝCH

V rámci studie 086 byli imunokompromitovaní pacienti s infekcí herpes zoster léčeni po dobu 10 dnů famciklovirem 500 mg třikrát denně nebo aciklovirem 800 mg třikrát denně. Dávkovací schéma 500 mg famcikloviru třikrát denně bylo zvoleno, protože představuje nejvyšší schválenou dávku pro léčbu herpes zoster u imunokompetentních pacientů. Délka trvání léčby 10 dní byla zvolena tak, aby se u této „rizikové“ populace maximalizovala její účinnost.

Výbor CHMP dospěl k názoru, že studie, která byla předložena na podporu této indikace (086) měla několik nedostatků (např. primární parametr účinnosti „vytvoření nové léze v průběhu podávání léku“ sporného významu, studie nebyla zaměřena na srovnání sekundárních parametrů účinnosti), ale údaje naznačují, že famciklovir má podobnou účinnost jako aciklovir 5 x 800 mg/den. Navržené dávkovací schéma (500 mg dvakrát denně) je také v souladu s aktuálními doporučeními a se souhrny údajů o přípravku v naprosté většině členských států.

HERPES ZOSTER POSTIHUJÍCÍ N. OPHTHALMICUS (1. VĚTEV TROJHLANÉHO NERVU) U IMUNOKOMPETENTNÍCH DOSPĚLÝCH

Ve studii 098 byla prokázána non-inferiorita dávky 500 mg famcikloviru třikrát denně oproti acikloviru 5 x 800 mg/den. Bylo poznamenáno, že tato dávka je také v souladu s aktuálními publikovanými doporučeními (*Dworkin RH a kol.*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Mezi členskými státy neexistoval nesoulad ohledně dávkovacího schématu. Výbor CHMP poznamenal, že studie 098 se zdá přijatelná, co se týká jejího návrhu i výsledků. Bylo možné schválit navrhovanou dávku 500 mg famcikloviru třikrát denně.

GENITÁLNÍ OPAR

IMUNOKOMPETENTNÍ DOSPĚLÍ

PRVNÍ EPIZODA

V pivotních studiích (004, 011, 040) bylo zkoumáno několik dávek. V žádné ze tří klinických studií nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi skupinami s různými dávkami famcikloviru a aciklovirem pro všechny primární parametry účinnosti. Ve studii 004 nebyla dávka 750 mg

famcikloviru třikrát denně účinnější než 250 mg třikrát denně ani než 500 mg třikrát denně s ohledem na primární parametry účinnosti a tato dávka nebyla do následných studií zařazena.

U skupiny léčené dávkou 125 mg famcikloviru se zdálo, že došlo k poklesu účinnosti pro některé parametry účinnosti ve srovnání se skupinami léčenými vyššími dávkami, které byly v obou studiích shodné. Dávka 125 mg famcikloviru se zdála méně účinná než dávky vyšší také u prvotních pacientů, u kterých se objevily nové léze po začátku antivirové léčby. Protože u pacientů probíhá první epizoda onemocnění závažněji, než u rekurentní epizody u ostatních pacientů (*Sacks 1995*), výbor CHMP usoudil, že dávka 125 mg famcikloviru bude méně účinná než dávky vyšší. Mezi dávkami 250 mg a 500 mg famcikloviru nebyly zjištěny žádné rozdíly v účinnosti. Všechny dávky famcikloviru byly dobře snášeny a mezi různými dávkami famcikloviru nebyly žádné rozdíly v charakteru ani frekvenci nežádoucích účinků. Jako nejnižší účinná dávka k léčbě první epizody genitálního oparu byla proto vybrána dávka 250 mg famcikloviru.

EPIZODICKÁ LÉČBA REKURENTNÍHO OPARU A POTLAČENÍ REKURENTNÍHO OPARU

Co se týká epizodické léčby, nebyly mezi členskými státy pozorovány rozpory, dávka 125 mg dvakrát denně po dobu pěti dní byla proto posouzena jako dávka přijatelná pro tuto indikaci.

Pro potlačení oparu je v souladu s existujícími doporučeními dávkování 250 mg dvakrát denně. Ve dvou pivotních studiích byla zkoumána tři dávkovací schémata: 125 mg třikrát denně, 250 mg dvakrát denně, 250 mg třikrát denně. Všechna schémata byla účinnější než placebo s ohledem na dva primární parametry účinnosti a tato schémata byla považována za relevantní. Ve studiích 033 a 049 bylo poznamenáno, že nebyl pozorován žádný vztah mezi dávkou a účinkem.

Výbor CHMP poznamenal, že doporučená denní dávka pro epizodickou léčbu rekurentního genitálního oparu (125 mg dvakrát denně) u imunokompetentních pacientů je nižší, než dávka doporučená pro jeho potlačení (250 mg dvakrát denně). Dávky, zvolené pro epizodickou léčbu a potlačení rekurentního genitálního oparu u imunokompetentních pacientů, byly stanoveny v opakovaných, vícedávkových, placebem kontrolovaných studiích.

Byly představeny dvě studie (035 a 036), které posuzovaly tři dávky (125 mg, 250 mg a 500 mg dvakrát denně po dobu pěti dní) pro epizodickou léčbu rekurentního genitálního oparu u imunokompetentních pacientů. Všechny tři dávky byly významně účinnější než placebo, co se týká doby do vyhojení lézí, vymizení příznaků a doby do skončení vylučování viru. Mezi těmito třemi skupinami s různými dávkami nebyly zaznamenány žádné rozdíly v účinnosti. Mezi skupinami léčenými některou ze tří účinných dávek nebo placebem nebyly žádné rozdíly v charakteru, frekvenci nebo závažnosti nežádoucích účinků. Dávka 125 mg dvakrát denně byla tedy stanovena jako nejnižší účinná dávka.

Dávkovacímu schématu pro potlačení rekurentního genitálního oparu u imunokompetentních pacientů se věnovaly také tři studie. Studie zaměřená na stanovení dávky (024) zjistila, že obě dávkovací schémata 125 mg i 250 mg dvakrát denně jsou významně účinnější než placebo. Při analýze doby do první klinicky potvrzené rekurence genitálního oparu však měla dávka 250 mg dvakrát denně větší účinek na potlačení oparu.

I když se zdá paradoxní, že dávka doporučená k potlačení návratu genitálního oparu je vyšší než dávka používaná k léčbě aktivního vzplanutí rekurence, hlavním parametrem účinnosti byla doba do klinicky potvrzené rekurence oparu. V tomto parametru byla dávka 250 mg dvakrát denně účinnější než dávka 125 mg dvakrát denně.

V pivotních studiích 033 a 049 byla posuzována dávka 250 mg dvakrát denně společně s dávkami 125 mg třikrát denně a 250 mg třikrát denně. Všechna dávkovací schémata byla ve srovnání s placebem účinná a vzájemně se podobala, co se týká doby do první klinicky potvrzené rekurence a podílu pacientů bez virologicky potvrzených epizod lézí za 6 měsíců.

Na základě výsledků těchto tří studií byla pro potlačení genitálního oparu zvolena dávka 250 mg dvakrát denně, protože byla účinnější než dávkovací schémata 250 mg jednou denně a 125 mg dvakrát denně ve studii 024, její účinnosti byla prokázána ve všech třech studiích a dávkovací schémata třikrát denně proti ní ve studiích 033 a 049 neměly žádnou jasnou výhodu.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že dostupné údaje podporují účinnost a bezpečnost obou zvolených dávek, 125 mg dvakrát denně k léčbě rekurentních epizod a 250 mg dvakrát denně k supresivní léčbě (potlačení) genitálního oparu.

IMUNOKOMPROMITOVANÍ DOSPĚLÍ

EPIZODICKÁ LÉČBA REKURENTNÍHO OPARU

Přípravek Famvir je indikován k epizodické léčbě rekurentních infekcí virem herpes simplex u pacientů infikovaných virem HIV, kde je doporučené dávkovací schéma 500 mg dvakrát denně po dobu sedmi dní. Výbor CHMP tudíž schválil omezení na rekurentní genitální opar u pacientů infikovaných virem HIV, které odráží výsledek příslušné klinické studie (083).

Souhrn kombinovaných studií 102 a 195 prokázal, že famciklovir je při potlačení návratu HSV přínosný u imunokompetentních pacientů i u pacientů infikovaných virem HIV. Ve studii 102 zůstalo 83 % pacientů infikovaných virem HIV, kteří dostávali famciklovir, bez rekurence oproti 42 % pacientů, kteří dostávali placebo. V průběhu 4 měsíců studie 195 zůstalo bez klinicky diagnostikované rekurence 90 % pacientů infikovaných virem HIV. Výsledky obou studií byly podobné tomu, co uváděli (Mertz, a kol. 1997) pro imunokompetentní pacienty ve 4měsíční studii, kde zůstalo bez virologicky potvrzeného genitálního oparu 90 % pacientů, kteří dostávali famciklovir, oproti 48 % pacientům, kteří byli léčeni placebem. Ačkoli byly studie 102 a 195 velikostí i rozsahem zúčastněných pacientů malé, výsledky potlačení virové rekurence byly shodné a týkaly se pacientů s počty CD4+ buněk více i méně než 200 buněk/mm³. Období aktivní léčby trvalo pouze 8 týdnů. Ačkoliv nebyla studie 195 kontrolovaná, poskytla některé důkazy podporující supresivní účinnost také s ohledem na jiné parametry účinnosti (virologická/klinická rekurence).

I když pivotní studie pro tuto indikaci/skupinu (083) vykazovala určité nedostatky, které společně zabránily možnosti učinit závěr o non-inferioritě 500 mg famcikloviru dvakrát denně proti 5x 400 mg acikloviru, bylo uznáno, že toto dávkovací schéma je schválené pro většinu členských zemí EU.

Článek autorů (*Strick, a kol. 2006*) diskutoval výhody supresivní versus epizodické léčby infekce HSV u pacientů infikovaných virem HIV. Shrnutí, famciklovir 500 mg dvakrát denně je účinná a bezpečná dávka k potlačení rekurentních vzplanutí infekce HSV u pacientů infikovaných virem HIV. Výbor CHMP proto potvrdil dávku 500 mg dvakrát denně po dobu sedmi dní jako schválené dávkování u této indikace.

POTLAČENÍ REKURENTNÍHO OPARU

Některými doporučenými postupy je doporučeno dávkovací schéma 500 mg dvakrát denně a žádné jiné dávkovací schéma nebylo zkoumáno. Studie 102 srovnávala 500 mg famcikloviru dvakrát denně s placebem. Schválené denní dávkovací schéma pro epizodickou i supresivní léčbu rekurentního genitálního oparu u pacientů infikovaných virem HIV je 500 mg dvakrát denně. Doporučená dávka pro léčbu pacientů infikovaných virem HIV je vyšší než dávka doporučená pro imunokompetentní pacienty, protože klinické zkušenosti a praxe s předepisováním léčiv naznačují, že u pacientů infikovaných virem HIV se k dostatečné supresi vyžadují vyšší dávky antivirotik. V klinických studiích bylo zjištěno, že 500 mg famcikloviru dvakrát denně je u této skupiny pacientů účinná, bezpečná a dobře tolerovaná dávka.

Toto dávkování bylo tudíž schváleno výborem CHMP.

Zvláštní populace

Výborem CHMP byla schválena dávková doporučení navržená pro pacienty s poruchou funkce ledvin, s jaterním postižením, pro pacienty na hemodialýze a starší pacienty.

Vzhledem k tomu, že dosud není dostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti u dětí a mladistvých do 18 let, přípravek Famvir se u této populace pacientů nedoporučuje.

Pokyny týkající se dávky 750 mg

Výbor CHMP věnoval pozornost doporučeným dávkám pro různá dávkování, která jsou uvedena výše. Nejvyšší dávka, která se má na základě hodnocení předložených údajů podávat, je 500 mg famcikloviru. Tablety s obsahem léčivé látky 750 mg se tudíž považují za nepotřebné. Výbor CHMP proto doporučuje stačení tohoto obsahu léčivé látky v dotčených členských státech. V rámci EHS jsou tablety s obsahem léčivé látky 750 mg v současnosti schváleny pouze v Irsku, Spojeném království a Španělsku.

Oddíl 4.3: Kontraindikace

Tento oddíl byl aktualizován tak, že byly odstraněny populace pacientů, u kterých nebyl přípravek zkoušen, protože ty by měly být zmíněny v oddílu 4.4. Přípravek Famvir byl neměl být užíván v případě přecitlivělosti na léčivou látku, na některou z pomocných látek a na penciklovir.

Oddíl 4.4: Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento oddíl byl aktualizován tak, aby zahrnoval použití u zvláštních populací, které byly předtím zahrnuty do oddílu 4.3. Upozornění bylo navíc opraveno tak, aby uvádělo, že i když je frekvence vylučování viru při používání antivirotika omezená, riziko přenosu zůstává teoreticky možné, takže se pacientům doporučuje vyhnout se pohlavnímu styku. Zařazení tohoto upozornění je podepřeno současnou publikací autorů *Money B a kol.* a bylo výborem CHMP schváleno.

Oddíl 4.5: Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce. Famciklovir je však *in vivo* rychle přeměňován na penciklovir, který je z plazmy odstraňován převážně vylučováním ledvinami. Probenecid, známý inhibitor transportního systému organických kyselin, nebo léčiva, která se významně vylučují aktivní renální tubulární sekrecí, mohou ovlivňovat renální vylučování pencikloviru pomocí inhibice nebo kompetice v místě tubulární sekrece. V literatuře existují důkazy, že probenecid ovlivňuje vylučování sloučenin, které se strukturálně podobají pencikloviru. Interakci famcikloviru/pencikloviru s probenecidem proto nelze vyloučit. Analogicky k výše uvedeným zprávám byla vyslovena hypotéza, že probenecid může zvyšovat AUC pencikloviru přibližně o 50 %. Výbor CHMP se shodl na tom, že pacienti léčení dávkou 500 mg třikrát denně, kterým je současně podáván probenecid, by měli být sledováni pro případnou toxicitu. Bylo také schváleno, že nejlepší možností při objevení se významné toxicity je snížit dávku na 250 mg třikrát denně. Podle toho bylo také aktualizováno znění souhrnu údajů o přípravku.

Oddíl byl také aktualizován, aby zahrnoval lékové interakce způsobené účastí aldehyd-oxidázy. Přeměna famcikloviru na penciklovir *in vivo* se skládá ze dvou kroků: deacetylace famcikloviru na 6-deoxypenciklovir a oxidace 6-deoxypencikloviru na penciklovir. Deacetylace je katalyzována enzymem aldehyd-oxidázou. V nedávné době byly publikovány dvě práce o inhibici lidské aldehyd-oxidázy při pokusech *in vitro* (Obach 2004; Obach, a kol. 2004). V těchto *in vitro* studiích byl jako nejsilnější inhibitor určen raloxifen.

Oddíl 4.6: Těhotenství a kojení

V souladu s informacemi uvedenými v oddílu 5.3 byl tento oddíl aktualizován, zejména co se týká mužské plodnosti. Výsledky studií zejména prokazují, že přípravek nemá účinek na počet ani koncentraci spermií, což poskytuje silný důkaz, že tento typ testikulární toxicity pozorované u zvířat nebyl u pacientů patrný. Na rozdíl od toxikologických nálezů, kde famciklovir vykazoval testikulární toxicitu u krys, myši a psů v dávkách nejméně 150 mg/kg, tyto klinické studie jasně prokazují, že v terapeutických dávkách 250 mg dvakrát denně (přibližně 6 mg/kg) famciklovir neovlivňuje lidskou spermatogenezi ani kvalitu spermatu. Dlouhodobá léčba famciklovirem v dávce 250 mg dvakrát denně po dobu 52 týdnů byla navíc u mužů s genitálním oparem dobře tolerovaná a měla bezpečnostní profil srovnatelný s placebem.

Po dlouhodobé léčbě 250 mg famcikloviru dvakrát denně nebyly pozorovány žádné jasné změny v několika parametrech kvality spermatu. Nelze nicméně vyloučit, že krátkodobá léčba vysokými dávkami (např. 500 mg třikrát denně) může u lidí ovlivňovat mužskou plodnost. Oddíl 4.6 byl podle toho aktualizován.

Oddíl 4.7: Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, kteří pociťují určité nežádoucí účinky, by se však měli vyhnout řízení a obsluhování strojů.

Oddíl 4.8: Nežádoucí účinky

Frekvence a uvádění nežádoucích účinků v tomto oddílu bylo aktualizováno na základě integrovaného hodnocení bezpečnosti nežádoucích účinků, které byly pozorovány v klinických studiích a po zavedení přípravku na trh.

Oddíl 5.1: Farmakodynamické vlastnosti

Analýza současných údajů o virové rezistenci k famcikloviru byla revidována a byla zařazena do tohoto oddílu. Neexistuje důkaz nárůstu rezistence navzdory progresivnímu zvyšování používání antivirotik. Schopnost viru HSV nastolit celoživotní latentní infekci společně se zjištěním, že velká většina dosud studovaných rezistentních izolátů viru HSV mělo nižší patogenicitu než divoká forma viru, pomáhají vysvětlit toto pozorování. Tento oddíl souhrnu údajů o přípravku byl tedy revidován tak, aby odrazil současně znalosti o virové rezistenci.

Oddíl 5.2: Farmakokinetické vlastnosti

Oddíl byl revidován, zejména s ohledem na zvláštní populace, jako jsou starší pacienti. Na základě srovnání zkřížené studie byla u starších dobrovolníků (65–79 let) po perorálním podání famcikloviru průměrná AUC pencikloviru o 30 % vyšší a renální clearance pencikloviru o 20 % nižší než u dobrovolníků mladších. Tento rozdíl může být částečně způsoben rozdíly v renálních funkcích mezi těmito dvěma skupinami. Kvůli věku se nedoporučuje žádné upravování dávky, není-li poškozena funkce ledvin.

Oddíl 5.3: Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byl aktualizován údaj týkající se reverzibility degenerace testikulárního epitelu. Tvzení, že testikulární nálezy byly z velké části reverzibilní, je podepřeno pozorováním ze studií toxicity po opakovaných dávkách, ve kterých byly nálezy na testikulárním epitelu z velké části reverzibilní po 12týdenním zotavovacím období a částečně reverzibilní po kratších zotavovacích obdobích.

Výbor CHMP považovat odpověď držitele rozhodnutí o registraci za ne zcela uspokojivé. Výbor CHMP nicméně schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci provést specifické sledování a ohlásit malignity v rámci příštích zpráv PSUR.

Příbalová informace

Příbalová informace byla aktualizována tak, aby odrazela harmonizaci souhrnu údajů o přípravku.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Na základě hodnocení návrhu a odpovědí držitele rozhodnutí o registraci a po diskuzích v rámci výboru přijal výbor CHMP harmonizované dokumenty s informacemi o přípravku pro různá balení přípravku Famvir a přípravků souvisejících názvů, přičemž vzal v úvahu jeho lékové formy. Byly sjednoceny zejména indikace a s nimi související doporučená dávkování. Byly schváleny závazky přijaté držitelem rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP na základě výše uvedeného považoval poměr přínosů a rizik pro přípravek Famvir za příznivý a byl toho názoru, že je možné schválit sjednocené znění informací o přípravku.

Vzhledem k tomu že,

– předmětem předložení záležitosti k posouzení byla harmonizace souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

– souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse ve výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Famvir a souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III. Výbor CHMP také doporučil stažení 750mg potahovaných tablet přípravku Famvir a souvisejících názvů.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Famvir a související názvy (viz Příloha I) 125 mg potahované tablety

Famvir a související názvy (viz Příloha I) 250 mg potahované tablety

Famvir a související názvy (viz Příloha I) 500 mg potahované tablety

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se národní údaje]

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

[Doplní se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infekce virem Varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Famvir je indikován k

- léčbě herpes zoster a herpes ophthalmicus u imunokompetentních dospělých (viz bod 4.4)
- léčbě herpes zoster u imunokompromitovaných dospělých (viz bod 4.4)

Infekce virem herpes simplex (HSV) – herpes genitalis

Famvir je indikován k

- léčbě první ataky a recidivujících epizod herpes genitalis u imunokompetentních dospělých
- léčbě recidivujících epizod herpes genitalis u imunokompromitovaných dospělých
- supresi recidivujícího herpes genitalis u imunokompetentních a imunokompromitovaných dospělých

Klinické studie nebyly provedeny u HSV-infikovaných pacientů imunokompromitovaných pro jiné příčiny než HIV-infekce (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Herpes zoster u imunokompetentních dospělých

Podává se 500 mg třikrát denně po dobu sedmi dnů.

Léčba by měla být zahájena co nejdříve po diagnostikování herpes zoster.

Herpes zoster u imunokompromitovaných dospělých

Podává se 500 mg třikrát denně po dobu deseti dnů.

Léčba by měla být zahájena co nejdříve po diagnostikování herpes zoster.

Herpes genitalis u imunokompetentních dospělých

První výskyt herpes genitalis: podává se 250 mg třikrát denně po dobu pěti dnů. Léčbu se doporučuje zahájit co nejdříve po diagnostikování první ataky herpes genitalis.

Léčba recidivujícího herpes genitalis: podává se 125 mg dvakrát denně po dobu pěti dnů. Léčbu se doporučuje zahájit co nejdříve po výskytu prodromálních příznaků (např. palčivé bolesti, svědění, pálení, bolesti) nebo lézí.

Recidivující herpes genitalis u imunokompromitovaných dospělých

Občasná léčba recidivujícího herpes genitalis : 500 mg dvakrát denně po dobu sedmi dnů. Léčbu se doporučuje zahájit co nejdříve po výskytu prodromálních příznaků (např. palčivé bolesti, svědění, pálení, bolesti) nebo lézí.

Suprese recidivujícího herpes genitalis u imunokompetentních dospělých

Podává se 250 mg dvakrát denně. Supresivní léčba by měla být přerušena po maximálně 12 měsíční kontinuální antivirové léčbě, aby byla přehodnocena frekvence a závažnost onemocnění. Minimální doba přehodnocení by měla zahrnovat dvě recidivy. U pacientů s kontinuálním signifikantním onemocněním může být znovu zahájena supresivní léčba.

Suprese recidivujícího herpes genitalis u imunokompromitovaných dospělých

Podává se 500 mg dvakrát denně.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Při snížené funkci ledvin, vyjádřené mírou clearance kreatininu, dochází i ke snížení clearance pencikloviru. Z tohoto důvodu musí být u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin věnována zvláštní pozornost dávkám. Doporučené dávkování u dospělých pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Doporučené dávkování u dospělých pacientů se zhoršenou funkcí ledvin

Indikace a nominální dávkovací režim	Clearance kreatininu [ml/min]	Upravený dávkovací režim
Herpes zoster u imunokompetentních dospělých		
500 mg 3x denně po dobu 7 dnů	≥ 60	500 mg 3x denně po dobu 7 dnů
	40 až 59	500 mg 2x denně po dobu 7 dnů
	20 až 39	500 mg 1x denně po dobu 7 dnů
	< 20	250 mg 1x denně po dobu 7 dnů
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každé dialýze během 7 dnů
Herpes zoster u imunokompromitovaných dospělých		
500 mg 3x denně po dobu 10 dnů	≥ 60	500 mg 3x denně po dobu 10 dnů
	40 až 59	500 mg 2x denně po dobu 10 dnů
	20 až 39	500 mg 1x denně po dobu 10 dnů
	< 20	250 mg 1x denně po dobu 10 dnů
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každé dialýze během 10 dnů
Herpes genitalis u imunokompetentních dospělých – první ataka herpes genitalis		
250 mg 3x denně po dobu 5 dnů	≥ 40	250 mg 3x denně po dobu 5 dnů
	20 až 39	250 mg 2x denně po dobu 5 dnů
	< 20	250 mg 1x denně po dobu 5 dnů
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každé dialýze během 5 dnů
Herpes genitalis u imunokompetentních dospělých – občasná léčba recidivujícího herpes genitalis		
125 mg 2x denně po dobu 5 dnů	≥ 20	125 mg 2x denně po dobu 5 dnů
	< 20	125 mg 1x denně po dobu 5 dnů
	Hemodialyzovaní pacienti	125 mg po každé dialýze během 5 dnů
Herpes genitalis u imunokompromitovaných dospělých – občasná léčba recidivujícího herpes genitalis		
500 mg 2x denně po dobu 7 dnů	≥ 40	500 mg 2x denně po dobu 7 dnů
	20 až 39	500 mg 1x denně po dobu 7 dnů
	< 20	250 mg once daily for 7 days
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každé dialýze během 7 dnů
Suprese recidivujícího herpes genitalis u imunokompetentních dospělých		
250 mg 2x denně	≥ 40	250 mg 2x denně
	20 až 39	125 mg 2x denně

	< 20	125 mg 1x denně
	Hemodialyzovaní pacienti	125 mg po každé dialýze
Suprese recidivujícího herpes genitalis u imunokompromitovaných dospělých		
500 mg 2x denně	≥ 40	500 mg 2x denně
	20 až 39	500 mg 1x denně
	< 20	250 mg 1x denně
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každé dialýze

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin na hemodialýze

Protože 4 hodinová dialýza vedla až k 75% snížení koncentrace pencikloviru v plazmě, měl by být famciklovir aplikován ihned po skončení dialýzy. Doporučený dávkovací režim je pro pacienty na hemodialýze uveden v tabulce 1.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U pacientů s mírně nebo středně zhoršenou funkcí jater není nutná úprava dávky. U pacientů se závažným zhoršením funkce jater nejsou dostupné žádné údaje (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 roků)

Pokud není zhoršená funkce ledvin, není nutná úprava dávky.

Děti a mladiství

Podávání přípravku Famvir dětem a mladistvím do 18 let věku se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Způsob podání

Famvir může být užíván bez ohledu na příjem potravy (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Hypersenzitivita na penciklovir.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je nutná úprava dávkování (viz body 4.2, a 4.9).

Použití u pacientů se zhoršenou funkcí jater

U pacientů se závažným zhoršením funkcí jater nebyl famciklovir studován. Přeměna famcikloviru na jeho účinný metabolit penciklovir může být u těchto pacientů zhoršena, což má za následek snížení koncentrací pencikloviru v plazmě, a tak se může vyskytnout i pokles účinnosti famcikloviru.

Použití k léčbě herpes zoster

Zvláště u imunokompromitovaných pacientů by měla být pečlivě sledována klinická odpověď. Pokud není perorální léčba shledána dostatečnou, měla by být zvážena intravenózní antivirová terapie.

Pacienti s komplikovaným herpes zoster, tedy pacienti s postižením vnitřních orgánů, diseminovaným herpes zoster, motorickými neuropatiemi, encefalitidou a cerebrovaskulárními komplikacemi, by měli být léčeni intravenózní antivirovou terapií.

Intravenózní antivirovou terapií by navíc měli být léčeni imunokompromitovaní pacienti se zoster ophthalmicus nebo pacienti, u kterých je vysoké riziko diseminace onemocnění a poškození viscerálních orgánů.

Přenos herpes genitalis

V době, kdy jsou přítomny příznaky onemocnění by se měli pacienti vyvarovat pohlavního styku, a to i v případě, kdy již byla zahájena léčba antivirovými přípravky. Během supresivní léčby antivirovými přípravky je frekvence přenosu významně snížena. Přenos je však stále možný. Z tohoto důvodu se pacientům navíc k léčbě famciklovirem doporučuje používat bezpečnější sexuální praktiky.

Další

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy a Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na famciklovir

Žádné klinicky významné interakce nebyly identifikovány.

Souběžné podávání probenecidu může mít kompetici při vylučování za následek zvýšení plazmatických koncentrací pencikloviru, účinného metabolitu famcikloviru.

Pacienti, užívající famciklovir v dávce 500 mg třikrát denně souběžně s probenecidem, by proto měli být sledováni pro toxicitu. Pokud se u pacientů objeví závažné závratě, ospalost, zmatenost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému, mělo by se zvážit snížení dávky famcikloviru na 250 mg třikrát denně.

K přeměně famcikloviru na penciklovir, účinný metabolit famcikloviru, je nezbytná aldehydoxidáza. Bylo prokázáno, že raloxifen je *in vitro* účinný inhibitor tohoto enzymu.

Souběžné podávání raloxifenu by mohlo ovlivnit tvorbu pencikloviru, a tím i účinnost famcikloviru. Pokud je raloxifen podáván souběžně s famciklovirem, měla by být monitorována klinická účinnost antivirové terapie.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Existuje pouze omezený počet údajů (méně než 300 těhotenství) o použití famcikloviru u těhotných žen. Na základě tohoto omezeného množství informací kumulativní analýza prospektivního i retrospektivního sledování případů těhotenství nepřinesla důkazy, které by naznačovaly, že přípravek způsobuje jakékoli specifické poškození plodu nebo kongenitální anomálie. Studie na zvířatech neprokázaly jakékoli embryotoxické nebo teratogenní účinky famcikloviru nebo pencikloviru (účinný metabolit famcikloviru). Famciklovir by neměl být užíván během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možná rizika.

Kojení

Není známo, zda je famciklovir vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly exkreci pencikloviru do mléka samic. Jestliže zdravotní stav ženy vyžaduje léčbu famciklovirem, mělo by se zvážit ukončení kojení.

Fertilita

Po dlouhodobé perorální léčbě famciklovirem v dávce 250 mg dvakrát denně klinické údaje nenaznačují, že by fertilita mužů byla ovlivněna (viz. bod 5.3)

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak pacienti, u kterých se během léčby přípravkem Famvir objeví závratě, ospalost, zmatenost nebo jiné poruchy centrálního nervového systému by neměli řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V průběhu klinických studií byly hlášeny bolesti hlavy a nauzea, které byly obvykle mírného nebo středního charakteru, a incidence výskytu byla podobná jako u pacientů dostávajících placebo. Všechny další nežádoucí účinky byly zjištěny po uvedení léčivého přípravku na trh.

Celkem 1 587 pacientů dostávalo famciklovir v doporučených dávkách v placebem (n=657) a účinnou látkou (n=930) kontrolovaných studiích. Tyto klinické studie byly retrospektivně zhodnoceny, aby byla získána frekvence výskytu pro všechny níže uvedené nežádoucí účinky. Pro nežádoucí účinky, které nikdy nebyly pozorovány v těchto studiích, není možné očekávat horní limit 95% konfidenčního intervalu vyšší než 3/X (na základě „pravidlo tří“), kde X reprezentuje celkovou velikost vzorku (n=1 587).

Nežádoucí účinky (Tabulka 1) jsou řazeny od nejčastěji se vyskytujících podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Trombocytopenie.
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Zmatenost.
Vzácné:	Halucinace.
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolesti hlavy.
Časté:	Závratě, ospalost.
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nevolnost, zvracení.
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Abnormální jaterní funkční testy.
Vzácné:	Cholestatická žloutenka.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Vyrážka, svědění.
Méně časté:	Kopřivka, závažné kožní reakce* (např. erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).

* Nikdy nehlášené v klinických studiích, kategorie je založena na “pravidlu tří”.

Celkově, nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u imunokompromitovaných pacientů, byly podobné jako u imunokompetentních jedinců. Nevolnost, zvracení a abnormální jaterní funkční testy byly hlášeny častěji, zvláště při vyšších dávkách.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním famcikloviru jsou omezené. V případě předávkování musí být poskytnuta odpovídající symptomatická léčba. Vzácně bylo u pacientů se základním onemocněním ledvin pozorováno akutní selhání ledvin, u kterých nebyla, podle úrovně funkce ledvin, odpovídajícím způsobem upravena dávka famcikloviru. Penciklovir je dialyzovatelný; po 4 hodinové dialýze klesne jeho koncentrace v plazmě přibližně o 75%.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nukleosidy a nukleotidy s výjimkou inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: JO5A B09

Mechanismus účinku

Famciklovir je perorální prodrug pencikloviru. Famciklovir je *in vivo* rychle konvertován na penciklovir, který má *in vitro* účinnost proti viru herpes simplex (HSV typ 1 a 2), viru varicella zoster, viru Epstein-Barrové a cytomegaloviru.

Antivirový účinek perorálně aplikovaného famcikloviru byl prokázán na několika zvířecích modelech: účinek je *in vivo* umožněn jeho přeměnou na penciklovir. Ve virem infikovaných buňkách virová thimidinkináza (TK) fosforyluje penciklovir na monofosfátovou formu, která je střídavě konvertována buněčnými kinázami na penciklovir-trifosfát. Trifosfát přetrvává v infikovaných buňkách v nadbytku po dobu 12 hodin a inhibuje prodloužení virového DNA řetězce kompetitivní inhibicí s deoxyguanosin trifosfátem pro inkorporaci do růstové virové DNA, tím zastavuje replikaci virové DNA. V neinfikovaných buňkách léčených penciklovirem byly koncentrace penciklovir-trifosfátu jen stěží detekovatelné. Proto je pravděpodobnost toxicity pro savčí buňky hostitele nízká a je nepravděpodobné, že by neinfikované buňky byly ovlivněny terapeutickými koncentracemi pencikloviru.

Rezistence

Podobně jako aciklovir, nejčastější formou rezistence vyvolanou u HSV kmenů je nepřítomnost tvorby enzymu thymidinkinázy (TK). Je možné obecně očekávat, že tyto TK deficitní kmeny budou zkříženě rezistentní na penciklovir i aciklovir.

Výsledky 11 celosvětových klinických studií s penciklovirem (lokální nebo intravenózní léčivá forma) nebo famciklovirem u imunokompetentních nebo imunokompromitovaných pacientů, včetně studie, kdy se famciklovir podával po dobu až 12 měsíců prokázaly, že existuje malá část izolátů rezistentních na penciklovir: 0,2% (2/913) u imunokompetentních pacientů a 2,1% (6/288) u imunokompromitovaných pacientů. Rezistentní izoláty byly většinou nalezeny na začátku léčby nebo u placebové skupiny, s rezistencí (vyskytla se při nebo po léčbě famciklovirem nebo penciklovirem pouze u dvou imunokompromitovaných pacientů).

Klinická účinnost

V placebem i účinnou látkou kontrolovaných studiích u imunokompetentních a imunokompromitovaných pacientů s nekomplikovaným herpes zoster byl famciklovir účinný při hojení lézí. V účinnou látkou kontrolované klinické studii byl při léčbě herpes ophthalmicus famciklovir účinný u imunokompetentních pacientů.

Účinnost famcikloviru u imunokompetentních pacientů s první atakou herpes genitalis byla prokázána ve třech studiích kontrolovaných účinnou látkou. Ve dvou placebem kontrolovaných studiích u imunokompetentních pacientů a v jedné účinnou látkou kontrolované studii u HIV-infikovaných pacientů s recidivujícím herpes genitalis byla prokázána účinnost famcikloviru.

Dvě placebem kontrolované 12 měsíční studie u imunokompetentních pacientů s recidivujícím herpes genitalis ukázaly, že famciklovirem léčení pacienti měli signifikantně nižší výskyt rekurencí oproti pacientům, kteří dostávali placebo. Placebem kontrolované a nekontrolované studie v trvání až do 16 týdnů ukázaly, že famciklovir byl účinný v potlačení recidivujícího herpes genitalis u HIV infikovaných pacientů. Placebem kontrolované studie ukázaly, že famciklovir signifikantně snižuje počet dnů jak symptomatického tak i asymptomatického ubývání HSV.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná charakteristika

Absorpce

Famciclovir je perorální forma proléčiva antivirové účinné látky pencikloviru. Po perorálním podání je famciclovir rychle a intenzivně vstřebáván a metabolizován na penciklovir. Biologická dostupnost pencikloviru byla po perorálním podání famcicloviru 77%. Průměrné maximální koncentrace pencikloviru v plazmě byly po perorálním podání dávek 125 mg, 250 mg, 500 mg a 750 mg 0,8 mikrogramů/ml, 1,6 mikrogramů/ml, 3,3 mikrogramů/ml a 5,1 mikrogramů/ml a bylo jich dosaženo v průměru za 45 minut po podání.

Křivky závislosti plazmatických koncentrací pencikloviru na čase byly podobné po jednorázovém i opakovaném podání (dvakrát a třikrát denně), což značí, že po opakovaném podávání famcicloviru nedochází k akumulaci pencikloviru.

Stupeň systémové (biologické) dostupnosti (AUC) pencikloviru není po perorálním podání famcicloviru ovlivněn potravou.

Distribuce

Penciklovir a jeho 6-deoxy prekursor se jen slabě (< 20%) váží na proteiny plazmy.

Metabolismus a vylučování

Famciclovir je vylučován převážně močí jako penciklovir a jeho 6-deoxy prekursor, nemetabolizovaný famciclovir nebyl v moči detekován. Penciklovir se vylučuje ledvinami formou tubulární sekrece.

Terminální plazmatický poločas pencikloviru byl po jednorázovém i opakovaném podání famcicloviru přibližně 2 hodiny.

Data z preklinických studií neukázala žádný potenciál pro indukci enzymů cytochromu P450 a inhibici CYP3A4.

Charakteristika u zvláštní populace pacientů

Pacienti s infekcí herpes zoster

Po perorálním podání famcicloviru není u nekomplikované infekce herpes zoster významně změněna farmakokinetika pencikloviru. Terminální plazmatický poločas pencikloviru byl u pacientů s herpes zoster 2,8 hodiny po jednorázovém podání a 2,7 hodiny po opakovaném podávání famcicloviru.

Jedinci se zhoršenou funkcí ledvin

Zdánlivá plazmatická clearance, renální clearance a rychlostní konstanta plazmatické eliminace pencikloviru klesají lineárně se zhoršující se funkcí ledvin, a to jak po jednorázovém, tak i po opakovaném podání. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je nezbytná úprava dávkování (viz bod 4.2).

Jedinci se zhoršenou funkcí jater

Mírné až středně závažné zhoršení funkce jater nemělo po perorálním podání famcicloviru vliv na stupeň biologické dostupnosti pencikloviru. U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí jater není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4). U pacientů se závažným zhoršením funkce jater nebyla farmakokinetika pencikloviru hodnocena. U těchto pacientů může být přeměna famcicloviru na účinný metabolit penciklovir zhoršena, což vede ke snížení koncentrace pencikloviru v plazmě, a tím i možnému poklesu účinnosti famcicloviru.

Starší pacienti (≥ 65 roků)

Na základě srovnávací studie ve zkříženém uspořádání byla po perorálním podání famcicloviru u starších dobrovolníků (65-79 roků) průměrná AUC pencikloviru přibližně o 30% vyšší a renální clearance pencikloviru o 20% nižší, než u mladších dobrovolníků. Tento rozdíl může být částečně

způsoben odlišnou funkcí ledvin mezi těmito dvěma věkovými skupinami. Pokud není zhoršena funkce ledvin, není úprava dávkování na základě věku nutná (viz bod 4.2).

Pohlaví

Mezi muži a ženami byly pozorovány malé rozdíly v renální clearanci pencikloviru a byly přičítány pohlavním rozdílům funkce ledvin. Úprava dávkování v souvislosti s pohlavím není nutná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Farmakologické studie bezpečnosti a toxicity po opakovaném podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro lidi.

Genotoxicita

Komplexní výsledky celé řady *in vivo* a *in vitro* studií, zaměřených na detekci genových mutací, chromozomálních změn a reparabilních změn DNA neprokázaly genotoxicitu famcikloviru. Penciklovir, podobně jako jiné látky této skupiny, způsobuje poškození chromozomů, ale v bakteriálních nebo savčích buňkách neindukuje genové mutace, ani nebyla prokázána zvýšená reparační DNA *in vitro*.

Karcinogenita

Při vysokých dávkách byl u samic potkanů zjištěn zvýšený výskyt adenokarcinomu mléčné žlázy, který je často pozorován u tohoto kmene potkanů, užívaného při studiu karcinogenity. U potkaních samců nebo myši obojího pohlaví nebyl zjištěn žádný vliv na incidenci nádorů.

Reprodukční toxicita

Po podání dávky 500 mg/kg/den byla u potkaních samic pozorována zhoršená fertilita (zahrnující histopatologické změny varlat, změnu morfologie spermií, snížení koncentrace spermií a jejich motility, pokles fertility). Kromě toho byly ve studiích obecné toxicity zaznamenány degenerativní změny testikulárního epitelu. Tyto změny byly reverzibilní a byly také pozorovány u dalších substancí této skupiny. Studie na zvířatech neukázaly žádný negativní vliv na fertilitu samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Doplň se národní údaje]

6.2 Inkompatibility

[Doplň se národní údaje]

6.3 Doba použitelnosti

[Doplň se národní údaje]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Doplň se národní údaje]

6.5 Druh obalu a velikost balení

[Doplň se národní údaje]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁŘENÍ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Famvir a související názvy (viz Příloha I) 125 mg potahované tablety
Famvir a související názvy (viz Příloha I) 250 mg potahované tablety
Famvir a související názvy (viz Příloha I) 500 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

famciclovirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Potahované tablety
[Doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÍZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Famvir a související názvy (viz Příloha I) 125 mg potahované tablety
Famvir a související názvy (viz Příloha I) 250 mg potahované tablety
Famvir a související názvy (viz Příloha I) 500 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Famciclovirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Famvir a související názvy (viz Příloha I) 125 mg potahované tablety
Famvir a související názvy (viz Příloha I) 250 mg potahované tablety
Famvir a související názvy (viz Příloha I) 500 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Famciclovirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Přípravek Famvir byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Famvir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Famvir užívat
3. Jak se Famvir užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Famvir uchovávat
6. Další informace

1. CO JE FAMVIR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Famvir je protivirový léčivý přípravek. Přípravek Famvir zamezuje množení infikovaného viru. Vzhledem k tomu, že se virus množí velmi časně po infikování, budete mít největší přínos z léčby, pokud začnete přípravek Famvir užívat co nejdříve po objevení se prvních příznaků.

Famvir se používá u dospělých k léčbě dvou typů virových infekcí:

- Pásový opar (herpes zoster) je infekce vyvolaná virem nazývaným varicella zoster (je to stejný virus, který vyvolává také plané neštovice). Famvir zastavuje šíření viru v těle, takže hojení může být rychlejší.
- Famvir je používán k léčbě pásového oparu v okolí očí nebo na oku samotném (herpes ophthalmicus).
- Opar na pohlavních orgánech (herpes genitalis). Opar na pohlavních orgánech je virová infekce vyvolaná virem herpes simplex typu 1 nebo 2. Tato infekce se normálně šíří pohlavním stykem. Onemocnění se projevuje tvorbou puchýřků, pálením nebo svěděním v okolí genitálu, což může být bolestivé. Famvir se používá u dospělých k léčbě infekčních oparů na pohlavních orgánech. Lidé, kteří mají časté příhody výskytu oparů na pohlavních orgánech, mohou užívat Famvir také preventivně.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST NEŽ ZAČNETE FAMVIR UŽÍVAT

Neužívejte Famvir

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na famciclovir nebo kteroukoli další složku přípravku Famvir uvedenou v bodě 6 nebo penciklovir (účinný metabolit famcicloviru a přísada některých jiných léčivých přípravků).

Poradte se se svým lékařem, pokud si myslíte, že můžete být alergický/á.

Zvláštní opatření při použití přípravku Famvir je zapotřebí

- Jestliže máte problémy s ledvinami (nebo jste je měla dříve). Váš lékař Vám může dát nižší dávku přípravku Famvir.
- Jestliže máte problémy s imunitním systémem Vašeho těla.
- Jestliže máte problémy s játry.

Pokud se Vás něco z tohoto týká, upozorněte na to svého lékaře dříve, než začnete Famvir užívat.

Děti a mladiství (do 18 let věku)

Famvir se nedoporučuje podávat dětem a mladistvým.

Prevence přenosu oparu na pohlavních orgánech na další osobu

Jestliže užíváte Famvir k léčbě nebo potlačení oparu na pohlavních orgánech, nebo jste ho měli v minulosti, měli byste stále praktikovat bezpečný sex, včetně používání kondomů. Toto je důležité pro prevenci přenosu infekce na jinou osobu. Pokud máte na pohlavních orgánech boláky nebo puchýřky, nesmíte mít pohlavní styk.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, nebo jste užíval/a v nedávné době, včetně léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Je zvláště důležité, abyste svého lékaře nebo lékárníka informoval/a, že užíváte jakýkoli z následujících léků:

- Raloxifen (užívaný k prevenci nebo léčbě řídnutí kostí).
- Probenecid (užívaný k léčbě vysokých hladin kyseliny močové v krvi, což souvisí s onemocněním dnou, a ke zvýšení hladin antibiotik penicilinové řady v krvi) nebo jakýkoli jiný lék, který může ovlivňovat Vaše ledviny.

Užívání přípravku Famvir s jídlem a pitím

Famvir můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Jestliže jste těhotná, nebo si myslíte, že můžete být těhotná, řekněte to svému lékaři. Famvir se nemá užívat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možná rizika užívání přípravku Famvir během těhotenství.

Jestliže kojíte, informujte o tom svého lékaře. Famvir se nemá užívat během kojení, pokud to není nezbytně nutné. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možná rizika užívání přípravku Famvir během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Famvir může vyvolat závratě, ospalost nebo zmatenost. **Neřid'te nebo neobsluhujte stroje**, jestliže se u Vás během užívání přípravku Famvir objeví kterýkoli z těchto příznaků.

Důležité informace o některých složkách přípravku Famvir

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, např. laktózu, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat. Famvir tablety 125 mg, 250 mg a 500 mg (národně specifické) obsahují laktózu.

3. JAK SE FAMVIR UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Famvir přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, porad'te se se svým lékařem.

- Denní dávka a délka léčby bude záviset na typu Vaší virové infekce – viz níže. Lékař Vám předepíše přesnou dávku.

- Pro nejlepší výsledky léčby začněte léčivý přípravek užívat co nejdříve po objevení se prvních příznaků onemocnění.
- Jestliže máte příznaky oparu na pohlavních orgánech, nemějte s nikým pohlavní styk, a to i v případě, že jste zahájili léčbu přípravkem Famvir. Je to proto, že byste mohl/a přenést infekci oparu na svou partnerku nebo partnera.
- Jestliže máte nebo jste měl/a problémy s ledvinami, může Váš lékař rozhodnout, že Vám dá nižší dávku přípravku Famvir.

Dávka u pásového oparu

Jestliže máte normální imunitní systém, je doporučená dávka

- jedna tableta 500 mg třikrát denně po dobu sedmi dnů

Jestliže máte oslabený imunitní systém, je doporučená dávka

- jedna tableta 500 mg třikrát denně po dobu deseti dnů.

Dávka při oparu na pohlavních orgánech

Dávka závisí na stavu Vašeho imunitního systému a stadiu Vaší infekce.

Jestliže máte normální imunitní systém, jsou dávky následující:

Při *prvním výskytu* je doporučená dávka:

- jedna tableta 250 mg třikrát denně po dobu pěti dnů.

K *léčbě opakovaných výskytů* je doporučená dávka:

- jedna tableta 125 mg dvakrát denně po dobu pěti dnů.

K *prevenci budoucích výskytů* je doporučená dávka:

- jedna tableta 250 mg dvakrát denně.

Váš lékař Vám řekne, jak dlouho bude nutné pokračovat v užívání tablet.

Jestliže máte oslabený imunitní systém jsou dávky následující:

K *léčbě současného výskytu* je doporučená dávka:

- jedna tableta 500 mg dvakrát denně po dobu sedmi dnů.

K *prevenci budoucích výskytů* je dávka:

- jedna tableta 500 mg dvakrát denně.

Lékař Vám řekne, jak dlouho bude potřeba, abyste pokračoval/a v užívání tablet.

Jestliže jste užil/a více přípravku Famvir, než jste měl/a

Jestliže jste užil/a více tablet než jste měl/a, nebo někdo jiný náhodně užil Váš lék, obraťte se okamžitě na svého lékaře nebo jděte do nemocnice a ukažte jim Vaše balení tablet.

Užití velkého množství přípravku Famvir může ovlivnit ledviny. U lidí, kteří již měli problémy s ledvinami to může ve vzácných případech, pokud není jejich dávka správně snížena, vést k selhání ledvin.

Jestliž jste zapomněl/a užít přípravek Famvir

Jestliže jste zapomněl/a užít dávku přípravku Famvir, měl/a byste si ji vzít okamžitě, jakmile si na to vzpomenete. Následující dávku užijte podle předpisu. Neužívejte však dvě dávky v intervalu kratším než 1 hodina, v tomto případě byste měl/a zapomenutou dávku vynechat. Navíc, nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil/a zapomenutou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Famvir nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky vyvolané přípravkem Famvir jsou obvyklé mírné až střední intenzity.

Frekvence možných nežádoucích účinků, uvedených níže, je definována podle následující konvence:

- velmi časté (postihují více než 1 pacienta z 10)
- časté (postihují 1 až 10 pacientů ze 100)
- méně časté (postihují 1 až 10 pacientů z 1 000)
- vzácné (postihují 1 až 10 pacientů z 10 000)
- velmi vzácné (postihují méně než 1 pacienta z 10 000)

Závažné nežádoucí účinky přípravku Famvir jsou:

- **Závažná puchýřkovitost** na kůži nebo sliznicích rtů, očí, úst, v oblasti nosu nebo pohlavních orgánů (což by mohly být projevy závažné alergické kožní reakce, četnost viz níže).
- **Nevysvětlitelné podlitiny**, zarudnutí nebo červené skvrny na kůži nebo **krvácení z nosu** (což by mohly být známky snížení počtu krevních destiček, četnost viz níže).

Okamžitě kontaktujte lékaře nebo jděte rovnou na pohotovost v nejbližší nemocnici, jestliže se u Vás objeví kterýkoli z těchto účinků.

Velmi časté nežádoucí účinky

- Bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky

- Pocit nevolnosti (nauzea)
- Zvracení
- Závratě
- Ospalost
- Vyrážka
- Svědění
- Abnormální výsledky jaterního funkčního testu

Méně časté nežádoucí účinky

-
- Zmatenost
- Závažné kožní reakce

Vzácné nežádoucí účinky

- Halucinace (vidění nebo slyšení věcí, které zde skutečně nejsou)
- Zežloutnutí kůže a/nebo očí
- Nízký počet krevních destiček

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK FAMVIR UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

- Famvir nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- [Doplní se národní údaje]
- Neužívejte Famvir jestliže zjistíte, že byl obal poškozen nebo jeví známky manipulace.
- Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Famvir obsahuje

[Doplní se národní údaje]

Jak Famvir vypadá a co obsahuje balení

Potahované tablety

[Doplní se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[Doplní se národní údaje]