

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVÆJE, ANSØGERE, INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Østrig	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Østrig	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Østrig	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypern	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Cypern	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypern	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danmark	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danmark	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	Oravir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	Oravir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Tyskland	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Tyskland	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Tyskland	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Tyskland	Famciclovir-Sandoz 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Tyskland	Famciclovir-Sandoz 500 mg Filmtabletten	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Tyskland	Famciclovir-SB 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Tyskland	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grækenland	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grækenland	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grækenland	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungarn	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungarn	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danmark	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danmark	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	750 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famciclovir Sandoz	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famciclovir Sandoz	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famciclovir Sandoz	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holland	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holland	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holland	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E- 08013 Barcelona Spanien	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E- 08013 Barcelona Spanien	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E- 08013 Barcelona Spanien	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E- 08013 Barcelona Spanien	Famvir	750 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sverige	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sverige	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sverige	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	125 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	250 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	500 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	750 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

BILAG II

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMA**

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF FAMVIR OG TILKNYTTED E NAVNE (SE BILAG I)

Famvir (famciclovir) var medtaget på listen over lægemidler, for hvilke produktresuméet skulle harmoniseres, og der blev foretaget en indbringelse for at løse spørgsmål om afvigelser og harmonisere de nationalt godkendte produktresuméer i Europa. Indbringelsen omfattede alle styrker (125 mg, 250 mg, 500 mg og 750 mg) og tilladelser.

Famciclovir er det perorale prodrug af den antivirale nukleoside analog penciclovir, som er virksomt mod herpes simplex-virus type 1 (HSV-1) og 2 (HSV-2) og varicella zoster-virus (VZV).

Efter peroral administration omdannes famciclovir via omfattende førstestapemetabolisme til penciclovir. Den absolutte biotilgængelighed for penciclovir efter administration af famciclovir er på 77 %.

I inficerede celler omdannes penciclovir hurtigt til penciclovirmonofosfat ved hjælp af viral thymidinkinase, som igen omdannes til penciclovirtrifosfat ved hjælp af cellulære kinaser. Penciclovirtrifosfat ligner deoxyguanosintrifosfat (dGTP), som er en DNA-komponent. Den virale DNA-polymerase indarbejder fejlagtigt den nukleoside analog, penciclovirtrifosfat, i den voksende virale DNA-streng i stedet for dGTP, hvilket medfører, at den virale DNA-kæde afsluttes, og formeringen af viralt DNA hæmmes. Penciclovir er således virostatisk. De højeste plasmakoncentrationer for penciclovir nås inden for en time efter indgift.

Afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer

Der blev identificeret en række indikationer for Famvir i produktresuméerne i de forskellige medlemsstater.

På baggrund af de tilgængelige data og den eksisterende faglige viden betragtede CHMP følgende som de harmoniserede indikationer:

Varicella zoster-infektioner (VZV) – herpes zoster

Famvir er indiceret til:

- behandling af herpes **zoster** og zoster **ophthalmicus** hos **immunkompetente** voksne (se afsnit 4.4)
- behandling af herpes zoster hos **immunkompromitterede** voksne (se afsnit 4.4).

Herpes simplex-infektioner (HSV) – genital herpes

Famvir er indiceret til:

- behandling af **primær infektion og recidivudbrud** af genital herpes hos **immunkompetente** voksne
- behandling af **recidiverende** genital herpes hos **immunkompromitterede** voksne
- suppression af **recidiverende** genital herpes hos **immunkompetente og immunkompromitterede** voksne.

Der er ikke blevet foretaget kliniske undersøgelser blandt HSV-patienter, som er immunkompromitterede af andre årsager end HIV¹-infektion (se afsnit 5.1).

Nedenfor gives et overblik over drøftelserne inddelt efter indikation.

a) HERPES ZOSTER HOS IMMUNKOMPETENTE OG IMMUNKOMPROMITTEREDE VOKSNE

De pivotale undersøgelser 007 og 008 dannede grundlag for de indledende registreringsdossierer. Undersøgelse 007 var en randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, aktivt kontrolleret undersøgelse. Undersøgelse 008 var en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret undersøgelse. Immunkompetente patienter med ukompliceret herpes zoster indgik i begge undersøgelserne. I begge undersøgelser var det primære effektendepunkt tiden til fuld skorpedannelse

¹ HIV: humant immundefektvirus.

for læsioner i det primære berørte dermatomale område hos "intent to treat"-populationen (ITT). De sekundære endepunkter omfattede tiden til tab af vesikler, sår og skorpedannelser, varigheden af virusudskillelse, tiden til aftaget akut smerte og varigheden af postherpetisk neuralgi (PHN). Undersøgelse 008 påviste statistisk signifikante forskelle mellem famciclovir 750 mg TID (*ter in die* (tre gange daglig) times a day) og placebo med hensyn til de primære såvel som adskillige af de sekundære endepunkter. Valget af placebo som sammenligningslægemiddel ansås imidlertid for omtvisteligt i betragtning af den tilgængelige aktive behandlingsmulighed aciclovir. CHMP fastslog, at famciclovir medførte en signifikant reduktion af den tid, det tager at bringe de kutane symptomer på herpes zoster til ophør. Ved akut behandling af herpes zoster resulterede famciclovir-dosen på 750 mg TID i en reduktion af tiden til fuldstændig skorpedannelse i forhold til placebo, og både 750 mg og 500 mg TID resulterede i en reduktion af tiden til tab af vesikler og tiden til tab af sår. Det blev vurderet, at der var visse mangler i udformningen af undersøgelse 007. Der blev ikke påvist overlegenhed for de primære effektendepunkter, og det var ikke muligt at drage konklusion på baggrund af statistisk ikke-forskellige resultater vedrørende noninferioritet. Dataene blev dog betragtet som understøttende.

Undersøgelse 086 var en randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, aktivt kontrolleret multicenterundersøgelse. Patienter blev inkluderet, hvis de var immunkompromitterede som følge af knoglemarvstransplantation, transplantation af solide organer eller onkologisk behandling og led af ukompliceret herpes zoster.

Det primære effektparameter var andelen af patienter, der fik nye læsioner, mens de blev behandlet med undersøgelsesmedicinen. De sekundære effektparametre omfattede tiden til fuldstændig skorpedannelse for læsioner, tiden til komplet heling og evalueringer af smerte og dissemination. Famciclovir var effektivt til behandling af herpes zoster hos immunkompromitterede patienter. Det svarede til aciclovir med hensyn til forebyggelse af nye læsioner, og der var ingen signifikante forskelle mellem de to behandlingsgrupper i nogen af effektparametrene. Den reducerede doseringshyppighed for famciclovir medførte desuden større patientaccept. Det blev imidlertid bemærket, at undersøgelsen, selv om resultaterne af de sekundære endepunkter ikke indikerede en forskel, ikke havde styrke til at give evidens for noninferioritet.

CHMP fastslog på baggrund af de tilgængelige data, at indikationen behandling af herpes zoster hos immunkompetente og immunkompromitterede patienter blev anbefalet.

b) ZOSTER OPHTHALMICUS HOS IMMUNKOMPETENTE VOKSNE

Undersøgelse 098 var en randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy multicenterundersøgelse, hvor famciclovir 500 mg TID sammenlignes med aciclovir 800 mg fem gange daglig. Patienter med lokaliseret herpes zoster, der omfattede den oftalmiske del af trigeminusnerven, blev inkluderet. Det primære effektendepunkt var andelen af patienter, der fik en øjenmanifestation i løbet af undersøgelsen (syv dages behandlingsperiode og seks måneders opfølgingsperiode).

Andelen af patienter, der oplevede en øjenmanifestation i løbet af undersøgelsen, var tilsvarende for patienter, der modtog famciclovir, og patienter, der modtog aciclovir. Andelen af patienter med svære øjenmanifestationer var også tilsvarende for begge behandlingsgrupper. Procentdelen af patienter, der oplevede et tab i synsstyrke i løbet af undersøgelsen var dobbelt så høj blandt patienter, der modtog aciclovir, som for patienter, der modtog famciclovir. Der var ingen signifikante forskelle med hensyn til hverken de primære eller de sekundære effektmål.

CHMP fastslog, at de aktive behandlinger medførte en reduktion i komplikationsraten for zoster ophthalmicus, men omfanget heraf er fortsat omtvisteligt. På det tidspunkt var de kliniske fordele ved behandling med aciclovir veldokumenterede, og aciclovir var standardbehandlingen for at minimere de øjenkomplikationer, der var forbundet med zoster ophthalmicus. Der blev derfor ikke inkluderet en placebogruppe, hvilket svækker bemærkningerne om den absolutte effektivitet af antivirale stoffer med hensyn til at forebygge øjenkomplikationer i denne undersøgelse. Ikke desto mindre havde famciclovir, sammenlignet med rapporterne fra litteraturen vedrørende ubehandlede eller placebobehandlede patienter, tilsyneladende en reducerende virkning på vigtige øjenmanifestationer. CHMP fastslog, at indikationen behandling af zoster ophthalmicus hos immunkompetente patienter, var understøttet af de tilgængelige data.

c) GENITAL HERPES, PRIMÆR INFEKTION OG RECIDIVUDBRUD HOS IMMUNKOMPETENTE VOKSNE OG RECIDIVUDBRUD HOS IMMUNKOMPROMITTEREDE VOKSNE

Undersøgelse 004, 011 og 040 var randomiserede multicenterundersøgelser. Aciclovir blev anvendt som sammenligningslægemiddel, og det primære endepunkt var tiden til ophør af virusudskillelse. Undersøgelse 035 og 036 var randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterundersøgelser, der var udformet til at sammenligne effektiviteten og sikkerheden af tre doser famciclovir (125 mg, 250 mg og 500 mg) med tilsvarende doser placebo til akut behandling af recidiverende genital herpes. Patienterne skulle have læsioner i genitalområdet. Undersøgelserne viste, at famciclovir var væsentligt bedre end placebo til behandling af recidiverende genital herpes. Valget af placebokontroller for begge undersøgelser var imidlertid tvivlsomt. De pivotale undersøgelser blev foretaget med forskellige doseringsgrupper af famciclovir.

Undersøgelse 083 blev forelagt for at vise effektiviteten hos immunkompromitterede patienter med herpes simplex-infektioner. Undersøgelsen var en randomiseret, aciclovir-kontrolleret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy multicenterundersøgelse af famciclovir over for aciclovir i klinik-initieret, episodisk behandling af recidiverende mukokutane herpes simplex-infektioner hos hiv-inficerede patienter. For det primære effektparameter anvendtes der konfidensintervaller for forholdsforskellene (famciclovir minus aciclovir) til at vurdere behandlingens effekt. Famciclovir blev betragtet som svarende til aciclovir, når den øvre grænse for det tosidede 95 %-konfidensinterval var mindre end 15 %. De sekundære variabler omfattede andelen af patienter, som udviklede nye læsioner i løbet af undersøgelsen (herunder i perioder, hvor de ikke modtog undersøgelsesmedicinen), tiden til komplet heling, tiden til ophør af virusudskillelse og tiden til aftaget læsionssmerte. Undersøgelse 083 viste, at famciclovir var lige så effektivt mod herpes simplex hos hiv-positive patienter som aciclovir.

CHMP fastslog, at indikationen behandling af primær infektion og recidivudbrud af genital herpes hos immunkompetente patienter og behandling af recidiverende genital herpes hos immunkompromitterede patienter var understøttet af de tilgængelige data.

d) SUPPRESSION AF RECIDIVERENDE GENITAL HERPES HOS IMMUNKOMPETENTE OG IMMUNKOMPROMITTEREDE VOKSNE

Som støtte for den terapeutiske fordel ved famciclovir til suppression af genital herpes blev der fremlagt en undersøgelse til bestemmelse af dosis (undersøgelse 024) og to pivotale undersøgelser (undersøgelse 033 og 049) hos immunkompetente patienter og en undersøgelse til bestemmelse af dosis (undersøgelse 102) hos immunkompromitterede patienter.

Alle undersøgelserne af suppression af genital herpes var placebokontrollerede. De pivotale undersøgelser 033 og 049 af immunkompetente patienter var randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede undersøgelser. Patienter, som opfyldte deltagelseskriterierne blev randomiseret til at modtage behandling med enten famciclovir (125 mg TID, 250 mg BID eller 250 mg TID) eller placebo i 52 uger. Patientpopulationen bestod af patienter, som var kandidater til suppressiv behandling. Resultaterne af undersøgelse 033 og 049 viste, at famciclovir havde en signifikant effekt med hensyn til suppression af recidiverende genital herpes.

Undersøgelse 024 var en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret undersøgelse, hvori man undersøgte tiden til første recidivudbrud. Resultaterne viste, at begge BID-regimer (*bis in die*, to gange daglig) (125 og 250 mg BID) var væsentlig bedre end placebo. De fleste af analyserne viste, at kun famciclovir-dosen på 250 mg BID gav væsentlig bedre resultater end placebo.

Undersøgelse 102 var en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret overkrydsningsundersøgelse, der skulle vurdere sikkerheden og effektiviteten af peroral famciclovir ved suppression af symptomatisk og asymptomatisk recidiverende genital herpes hos hiv-inficerede patienter. Deltagerne blev randomiseret til at modtage enten famciclovir 500 mg eller placebo BID i otte uger efterfulgt af en udvaskningsperiode på syv dage og derpå af endnu en periode på otte uger, hvor patienten modtog det modsatte regime af det, denne modtog i den første periode. Det primære effektparameter var antallet (%) af dage for virusudskillelse fra anogenitale steder. Vigtige sekundære effektparametre var antallet (%) af dage for virusudskillelse alle steder fra og antallet (%) af dage for stedspecifik virusudskillelse i løbet af hver behandlingsperiode.

Alle patienter, som påbegyndte undersøgelsesmedicinen under den første periode, blev inkluderet i ITT-analysen for denne periode. Der var 48 patienter, der deltog og modtog behandling, hvoraf kun

27 gennemførte undersøgelsen. Sammenlagt blev 14 patienter trukket ud i første periode, og syv patienter blev trukket ud i anden periode. Der blev ikke observeret nogen forskelle mellem behandlingsgrupperne med hensyn til tilbagetrækningstiden. Det blev vurderet, at undersøgelsen var for kortvarig til at give en pålidelig vurdering af famciclovirs profylaktiske effekt. Det blev imidlertid observeret, at andelen af placeborecipienter med udskillelse fra anogenitale steder i den første periode var ca. fire gange større end for famciclovir-behandlede patienter med anogenital udskillelse, og der var statistisk signifikante forskelle mellem behandlingsgrupperne på andelen af patienter med udskillelse i både den første periode og overkrydsningsanalyserne.

CHMP anerkendte, at der ikke var foretaget nogen komparativ undersøgelse med aciclovir. Udvalget fastslog imidlertid, at indikationen suppression af recidiverende genital herpes hos immunkompetente og immunkompromitterede voksne var understøttet af de tilgængelige data.

Afsnit 4.2: Dosering og indgivelsesmåde

HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER HOS IMMUNKOMPETENTE VOKSNE

Der blev undersøgt en række doser og regimer (BID og TID) i forskellige kliniske undersøgelser. CHMP fastslog på baggrund af de tilgængelige data, at regimet 500 mg TID forekom mere effektivt end 250 mg TID med hensyn til de undersøgte endepunkter. Regimet 750 mg TID påviste ingen fordel i forhold til 500 mg TID.

CHMP godkendte dosen på 500 mg TID i syv dage for denne indikation.

HERPES ZOSTER HOS IMMUNKOMPROMITTEREDE VOKSNE

I undersøgelse 086 blev immunkompromitterede patienter med herpes zoster behandlet i 10 dage med famciclovir 500 mg TID eller aciclovir 800 mg TID. Dosisregimet famciclovir 500 mg TID blev valgt til at udgøre den højeste godkendte dosis til behandling af herpes zoster hos immunkompetente patienter. Behandlingen af en varighed på 10 dage blev valgt for at maksimere effekten hos denne "risiko"-population.

CHMP var af den opfattelse, at den undersøgelse, der blev indsendt som støtte for denne indikation (086), var mangelfuld på flere områder (f.eks. var det primære endepunkt "dannelse af nye læsioner, mens der modtages medicin" af tvivlsom relevans, og undersøgelsen havde ikke tilstrækkelig styrke til sammenligning af sekundære endepunkter), men dataene indikerede en lignende effekt for famciclovir og aciclovir 5 x 800 mg/dag. Det foreslåede regime (500 mg BID) er endvidere i overensstemmelse med de nuværende anbefalinger og med produktresuméerne i størstedelen af medlemsstaterne.

ZOSTER OPHTHALMICUS HOS IMMUNKOMPETENTE VOKSNE

I undersøgelse 098 blev famciclovir-dosen på 500 mg TID påvist ikke at være dårligere end aciclovir 5 x 800 mg/dag. Det blev bemærket, at denne dosis også er i overensstemmelse med de nuværende anbefalinger i litteraturen (*Dworkin RH et al, Clin. Inf. Dis.* 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. *Herpes* 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Der blev ikke observeret nogen uenighed blandt medlemsstaterne med hensyn til dosisregimet for denne indikation. CHMP bemærkede, at undersøgelse 098 forekom acceptabel med hensyn til både udformning og resultater. Den foreslåede dosis på 500 mg TID famciclovir i syv dage kunne godkendes.

GENITAL HERPES

IMMUNKOMPETENTE VOKSNE

PRIMÆR (FØRSTE) INFEKTION

Adskillige doser blev undersøgt i pivotale undersøgelser (004, 011, 040). Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle mellem nogen af famciclovir-dosisgrupperne og aciclovir med hensyn til alle de primære effektparametre i alle de tre kliniske undersøgelser. I undersøgelse 004 var famciclovir-dosen på 750 mg TID ikke bedre end hverken 250 mg TID-dosen eller 500 mg TID-dosen med hensyn til de primære effektmål, og dosen blev ikke medtaget i de efterfølgende undersøgelser. Hvad angår gruppen med famciclovir-dosen på 125 mg, var der tilsyneladende en nedsat effekt med hensyn til visse endepunkter ved sammenligning med højere dosisgrupper, og denne var konsistent i begge undersøgelser. Famciclovir-dosen på 125 mg var tilsyneladende også ringere end de højere doser hos patienter med primær infektion, som oplevede nye læsioner efter at have påbegyndt antiviral behandling. Eftersom patienter med primær infektion typisk oplever en sværere primær infektion end patienter, der oplever recidivudbrud (*Sacks* 1995), blev det skønnet, at en startdosis på 125 mg famciclovir ville have en ringere effekt end en højere dosis. Der påvistes ingen effektforskelle mellem famciclovir-dosen på 250 mg og dosen på 500 mg. Alle doser af famciclovir var veltolererede, og der var ingen forskelle i hverken arten eller forekomsten af bivirkninger mellem de forskellige doser. Dosen på 250 mg famciclovir blev derfor valgt som den laveste effektive dosis til behandling af primære infektioner med genital herpes.

EPISODISK BEHANDLING AF RECIDIVERENDE HERPES OG SUPPRESSION AF RECIDIVERENDE HERPES

Der blev ikke observeret nogen afvigelser med hensyn til episodisk behandling i de forskellige medlemsstater, og 125 mg BID i fem dage blev derfor betragtet som den acceptable dosering for denne indikation.

Doseringen på 250 mg BID for suppression er i overensstemmelse med de eksisterende retningslinjer. I de to pivotale undersøgelser undersøgtes følgende tre regimer: 125 mg TID, 250 mg BID og 250 mg TID. Alle regimer var overlegne i forhold til placebo med hensyn til de to primære endepunkter, og disse betragtedes som relevante. I undersøgelse 033 og 049 blev det bemærket, at der ikke blev observeret noget forhold mellem dosis og respons.

CHMP bemærkede, at den anbefalede daglige dosis til episodisk behandling af recidiverende genital herpes (125 mg BID) hos immunkompetente patienter var lavere end den anbefalede dosis til suppression (250 mg BID). Den valgte dosis til episodisk behandling og suppression af recidiverende genital herpes hos immunkompetente patienter blev fastsat i gentagne, placebokontrollerede flerdosisundersøgelser.

Der blev fremlagt to undersøgelser (035 og 036) af tre doser (125 mg, 250 mg og 500 mg BID i fem dage) til episodisk behandling af recidiverende genital herpes hos immunkompetente patienter. Alle tre doser var signifikant bedre end placebo med hensyn til tiden til heling af læsioner, tab af symptomer og tiden til ophør af virusudskillelse. Der blev ikke observeret nogen effektforskelle mellem de tre aktive doseringsgrupper. Overordnet set var der ingen forskelle i hverken arten, forekomsten eller sværhedsgraden af bivirkninger mellem de tre aktive dosisgrupper eller placebo. Dosen på 125 mg BID blev derfor identificeret som den laveste effektive dosis.

Dosisregimet for suppression af recidiverende genital herpes hos immunkompetente patienter blev også behandlet i tre undersøgelser. En dosisundersøgelse (024) viste, at både regime 125 mg BID og 250 mg BID var væsentlig bedre end placebo. 250 mg BID-dosen havde imidlertid den største effekt på suppression ved analyse af tiden til første klinisk bekræftede recidivudbrud af genital herpes.

Selv om det virker paradoksalt, at den anbefalede dosis til suppression af recidiverende genital herpes er højere end den dosis, der anvendes til behandling af aktiv opblussen af recidivudbrud, var det vigtige endepunkt tiden til klinisk bekræftet recidivudbrud. For dette endepunkt var 250 mg BID-dosen bedre end 125 mg BID-dosen.

I de pivotale undersøgelser 033 og 049 vurderedes 250 mg BID-dosen sammen med 125 mg TID-dosen og 250 mg TID-dosen. Alle dosisregimer var effektive i sammenligning med placebo og var indbyrdes tilsvarende baseret på tiden til første klinisk bekræftede recidivudbrud og andelen af patienter, der var fri for virologisk bekræftede læsioner efter seks måneder.

På baggrund af resultaterne af de tre undersøgelser blev 250 mg BID-dosen valgt til suppression af genital herpes, idet den var bedre end henholdsvis 250 mg én gang daglig og 125 mg BID i undersøgelse 024, dosens effekt blev påvist i alle tre undersøgelser, og TID-regimerne viste ingen tydelig fordel i forhold til denne dosis i undersøgelse 033 og 049.

CHMP konkluderede, at de tilgængelige data understøttede effekten og sikkerheden af den valgte dosis, både 125 mg BID til behandling af recidivudbrud og 250 mg BID til suppressiv behandling af genital herpes.

IMMUNKOMPROMITTEREDE VOKSNE

EPISODISK BEHANDLING AF RECIDIVERENDE HERPES

Famvir er indiceret til episodisk behandling af recidiverende herpes simplex-infektioner hos hiv-inficerede patienter, hvor det anbefalede dosisregime er 500 mg to gange daglig i syv dage. CHMP godkendte således begrænsningen til recidiverende genital herpes hos hiv-inficerede patienter, hvilket afspejler resultatet af den relevante kliniske undersøgelse (083).

Et sammendrag af de kombinerede undersøgelser 102 og 195 viser fordelene ved famciclovir med hensyn til suppression af recidiverende HSV hos immunkompetente patienter for hiv-inficerede patienter. I undersøgelse 102 forblev 83 % af de hiv-inficerede patienter, der modtog famciclovir, fri for recidivudbrud sammenlignet med 42 % af placebopatienterne. I løbet af undersøgelse 195, som varede i fire måneder, forblev 90 % af de hiv-inficerede patienter fri for klinisk diagnosticerede recidivudbrud. Resultaterne af begge undersøgelser svarer til, hvad der blev indberettet af (*Mertz, et al. 1997*) for immunkompetente patienter i en firemåneders-undersøgelse, hvor 90 % af de patienter, der modtog famciclovir, forblev fri for virologisk bekræftet genital herpes sammenlignet med 48 % for de placebobehandlede patienter. Selv om både undersøgelse 102 og 195 var af beskedent omfang og bredde med hensyn til de inkluderede patienter, var resultaterne for suppression af virale recidivudbrud konsekvente og omfattede både patienter med CD4+-celletal under og over 200 celler/mm³. Varigheden af den aktive behandlingsperiode var på kun otte uger. Selv om undersøgelse 195 var ukontrolleret, gav den en vis understøttende evidens for den suppressive effekt, også med hensyn til andre endepunkter (virologiske/kliniske recidivudbrud).

På trods af at den pivotale undersøgelse af denne indikation/gruppe (083) havde visse mangler, som sammenlagt udelukker, at der kan træffes en pålidelig konklusion om noninferioritet vedrørende 500 mg BID famciclovir i forhold til 5 x 400 mg aciclovir, blev det anerkendt, at dette regime er godkendt i størstedelen af EU-medlemsstaterne. I en artikel af (*Strick, et al. 2006*) diskuteres fordelene ved suppressiv i forhold til episodisk behandling af HSV hos hiv-inficerede patienter. Sammenfattende er famciclovir 500 mg BID effektivt og sikkert ved suppression af recidiverende HSV-udbrud hos hiv-inficerede patienter. CHMP godkendte således doseringen 500 mg BID i syv dage for denne indikation.

SUPPRESSION AF RECIDIVERENDE HERPES

500 mg BID-regimet anbefales i nogle af retningslinjerne, og ingen andre regimer blev undersøgt. I undersøgelse 102 sammenlignedes famciclovir-dosis 500 mg BID med placebo. Det godkendte daglige dosisregime for både episodisk og suppressiv behandling af recidiverende genital herpes hos hiv-inficerede patienter er 500 mg BID. Den anbefalede dosis til behandling af hiv-inficerede patienter er højere end den anbefalede dosis til immunkompetente patienter, idet klinisk erfaring og ordinationspraksis antydede, at tilstrækkelig suppression hos hiv-inficerede patienter kræver højere doser af antivirale lægemidler. Famciclovir 500 mg BID viste sig endvidere i kliniske undersøgelser at være mere effektivt, sikkert og veltolereret hos denne gruppe patienter. Doseringen blev således godkendt af CHMP.

Særlige populationer

De doser, der anbefales til patienter med nyreinsufficiens, nyreinsufficiens i hæmodialyse, leverinsufficiens og til ældre, blev godkendt af CHMP.

Famvir anbefales ikke til børn og unge under 18 år på grund af manglende data om sikkerhed og effekt for denne patientpopulation.

Betragtninger vedrørende 750-mg-dosen

CHMP bemærkede de anbefalede doser for de forskellige doseringer som anført ovenfor. Den højeste dosis, der må administreres på baggrund af vurderingen af de indsendte data, er 500 mg famciclovir.

Tabletstyrke 750 mg betragtes således som forældet. CHMP anbefaler derfor, at denne styrke kaldes tilbage i de berørte medlemsstater. De eneste lande inden for EØS, hvor tabletstyrke 750 mg på nuværende tidspunkt er godkendt, er i Irland, Det Forenede Kongerige og Spanien.

Afsnit 4.3: Kontraindikationer

Dette afsnit blev opdateret for at fjerne de patientpopulationer, der ikke var blevet undersøgt, idet disse skal behandles i afsnit 4.4. Famvir må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne eller penciclovir.

Afsnit 4.4: Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dette afsnit blev opdateret for at afspejle brugen hos særlige patientpopulationer, der tidligere var omfattet af afsnit 4.3. Endvidere blev en advarsel revideret for at fastslå, at der, selv om forekomsten af virusudskillelse blev reduceret med brugen af et antiviralt lægemiddel, stadig teoretisk set var risiko for overførsel, og at patienterne derfor skulle rådes til at undgå samleje. En nylig publikation af *Money B et al.* understøttede medtagelsen af denne advarsel, som godkendtes af CHMP.

Afsnit 4.5: Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke blevet identificeret nogen kliniske signifikant interaktion. Famciclovir omdannes imidlertid hurtigt *in-vivo* til penciclovir, som hovedsagelig udskilles fra plasma gennem nyrerne. Probenecid, som er en kendt hæmmer af transportsystemet for organisk syre, eller lægemidler, der hovedsagelig udskilles gennem aktiv renal tubulær sekretion, kan påvirke udskillelsen gennem nyrerne af penciclovir på grund af hæmning eller konkurrence på stedet for den tubulære sekretion. Der findes evidens i litteraturen for, at probenecid påvirker udskillelsen af forbindelser, der er strukturelt relateret til penciclovir. Derfor kan interaktion mellem famciclovir/penciclovir og probenecid ikke udelukkes. I analogi med ovennævnte rapporter blev der fremsat hypoteser om, at probenecid evt. kan forøge penciclovir AUC med ca. 50 %. CHMP fastslog, at patienter behandlet med 500 mg TID administreret sammen med probenecid skulle overvåges for toksicitet. Det blev endvidere fastslået, at en dosisreduktion til 250 mg TID er den bedste mulighed, når der forekommer signifikant toksicitet. Formuleringen af produktresuméet blev opdateret for at afspejle dette.

Afsnittet blev også opdateret for at afspejle lægemiddelinteraktion som følge af påvirkning af aldehydoxidase. *In vivo*-omdannelsen af famciclovir til penciclovir sker i to trin, nemlig deacetylering af famciclovir til 6-deoxy-penciclovir og oxidering af 6-deoxy-penciclovir til penciclovir. Deacetyleringen katalyseres af enzymet aldehydoxidase. Der blev for nylig publiceret to dokumenter (*Obach 2004* og *Obach, et al. 2004*) om human lever-aldehydoxidasehæmning i *in vitro*-undersøgelser. Den mest potente hæmmer, der blev identificeret i disse *in vitro*-undersøgelser, var raloxifen.

Afsnit 4.6: Graviditet og amning

Dette afsnit blev opdateret, særlig med hensyn til mandlig fertilitet, i overensstemmelse med oplysningerne i afsnit 5.3. Resultater af undersøgelser viser især en manglende effekt på sædcelletal eller -koncentration, hvilket giver en stærk evidens for, at den form for testikeltoksicitet, der er set hos dyr, ikke blev påvist hos mennesker. I modsætning til toksikologiske resultater, hvor famciclovir dannede testikeltoksicitet hos rotter, mus og hunde ved doser på mindst 150 mg/kg, påviser disse kliniske undersøgelser tydeligt, at terapeutiske doser på 250 mg BID (ca. 6 mg/kg) famciclovir ikke påvirker spermatogenesis eller sædkvaliteten hos mennesker. Endvidere var langvarig behandling med famciclovir ved en dosis på 250 mg BID i 52 uger veltolereret hos mænd med reciderende genital herpes, og sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med placebo.

Der blev for en række sædcelleparametre ikke observeret nogen konsistente ændringer efter langvarig behandling med 250 mg BID famciclovir. Det kan imidlertid ikke udelukkes, at kortvarig behandling med høje doser (f.eks. 500 mg TID) kan påvirke den mandlige fertilitet hos mennesker. Afsnit 4.6 blev opdateret i overensstemmelse hermed.

Afsnit 4.7: Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, som oplever visse bivirkninger, skal imidlertid undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Afsnit 4.8: Bivirkninger

Forekomsten og optegnelsen af bivirkningerne i dette afsnit blev opdateret på baggrund af en integreret sikkerhedsevaluering af de bivirkninger, der var blevet observeret i kliniske undersøgelser og efter markedsføring.

Afsnit 5.1: Farmakodynamiske egenskaber

Der blev i dette afsnit gennemgået og afspejlet en analyse af aktuelle data om viral resistens over for famciclovir. Der er på trods af den progressive stigning i antiviral anvendelse ingen evidens for øget resistens. HSV's evne til at etablere en livslang latent infektion sammen med den konklusion, at langt størstedelen af undersøgelserne af resistente HSV-isolater til dato har reduceret patogenecitet i relation til vildtypevirus, bidrager til at forklare denne observation. Dette afsnit i produktresuméet blev således revideret, således at det afspejler den aktuelle viden om viral resistens.

Afsnit 5.2: Farmakokinetiske egenskaber

Dette afsnit blev revideret, særlig vedrørende særlige populationer, såsom ældre. På baggrund af sammenligninger af overkrydsningsundersøgelser var den gennemsnitlige penciclovir AUC ca. 30 % højere, og penciclovir nyreclearance ca. 20 % lavere, efter peroral administration af famciclovir hos ældre frivillige (65-79 år) sammenlignet med yngre frivillige. Denne forskel kan delvis skyldes forskelle i nyrefunktion mellem de to aldersgrupper. Der anbefales ingen dosisjustering på baggrund af alder, medmindre nyrefunktionen er hæmmet.

Afsnit 5.3: Prækliniske sikkerhedsdata

Udtalelsen om reversibiliteten af det degenerative testikelepitel blev opdateret. Udtalelsen om, at resultaterne vedrørende testikler overordnet set var reversible, understøttes af de observationer, der blev foretaget i undersøgelsen af kronisk dosistoksicitet, hvori resultaterne vedrørende testikler overordnet set var reversible efter en restitutionsperiode på 12 uger og delvis reversible efter kortere restitutionsperioder.

CHMP anså ikke svaret fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for at være fuldt ud tilfredsstillende. CHMP godkendte imidlertid indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om en forpligtelse til specifikt at overvåge og rapportere maligniteter i fremtidige periodiske sikkerhedsopdateringer.

Indlægsseddel

Indlægssedlen blev opdateret, så den afspejlede harmoniseringen af produktresuméet.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

CHMP vedtog således, baseret på bedømmelsen af forslag og svar fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og efter drøftelser i udvalget, at harmonisere produktinformationsdokumenterne for de forskellige formuleringer af Famvir og tilknyttede navne, under hensyntagen til lægemiddelformerne. Særligt blev indikationerne og deres tilhørende doseringsanbefalinger harmoniseret. Indehaveren af markedsføringstilladelsens forpligtelser blev fastlagt. På baggrund af ovenstående anser CHMP benefit/risk-forholdet for Famvir for positivt og de harmoniserede produktinformationsdokumenter som egnede til godkendelse.

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse,

har CHMP anbefalet ændringen af markedsføringstilladelserne, for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III for Famvir og tilknyttede navne (se bilag I). CHMP anbefalede endvidere en tilbagekaldelse af 750 mg filmovertrukne tabletter for Famvir og tilknyttede navne.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Famvir og tilhørende navne (Se bilag I) 125 mg filmovertrukne tabletter

Famvir og tilhørende navne (Se bilag I) 250 mg filmovertrukne tabletter

Famvir og tilhørende navne (Se bilag I) 500 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Varicella-zoster-virus (VZV)-infektioner – herpes zoster

Famvir er indiceret til

- behandling af herpes zoster og oftalmisk zoster hos immunkompetente voksne (se pkt. 4.4).
- behandling af herpes zoster hos immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.4)

Herpes simplex (HSV)-virus-infektioner – herpes genitalis

Famvir er indiceret til

- behandling af primær og recidiverende herpes genitalis hos immunkompetente voksne
- behandling af recidiverende herpes genitalis virusinfektioner hos immunkompromitterede voksne
- suppression af recidiverende herpes genitalis hos immunkompetente og immunkompromitterede voksne

Der er kun udført kliniske forsøg hos HSV-inficerede patienter, der var immunkompromitterede på grund af HIV-infektion (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Herpes zoster hos immunkompetente voksne

500 mg 3 gange dagligt i 7 dage.

Behandlingen bør påbegyndes hurtigst muligt, efter at herpes zoster er diagnosticeret.

Herpes zoster hos immunkompromitterede voksne

500 mg 3 gange dagligt i 10 dage.

Behandlingen bør påbegyndes hurtigst muligt efter at herpes zoster er diagnosticeret.

Herpes genitalis hos immunkompetente voksne

Primær herpes genitalis: 250 mg 3 gange daglig i 5 dage. Initiering af behandling anbefales så hurtigt som muligt efter diagnosticering af primær herpes genitalis.

Episodisk behandling af recidiverende genital herpes: 125 mg 2 gange daglig i 5 dage. Det anbefales at initiere behandlingen så hurtigt som muligt efter forekomst af prodromale symptomer (fx prikken, kløe, brændende fornemmelse, smerter) eller læsioner.

Recidiverende herpes genitalis hos immunkompromitterede voksne

Episodisk behandling af recidiverende herpes genitalis: 500 mg 2 gange daglig i 7 dage. Initiering af behandling anbefales så hurtigt som muligt efter forekomst af prodromale symptomer (prikken, kløe, brændende fornemmelse, smerte) eller udslæt.

Suppression af recidiverende genital herpes hos immunkompetente voksne

250 mg 2 gange daglig. Suppressiv behandling bør afbrydes efter maksimalt 12 måneders kontinuerlig antiviral behandling med henblik på at revurdere frekvensen og sværhedsgraden af recidiver.

Revurderingsperioden bør omfatte mindst 2 recidiver. Patienter, der fortsat har signifikant sygdom, kan genstarte suppressiv behandling.

Suppression af recidiverende herpes genitalis hos immunkompromitterede voksne.

500 mg 2 gange daglig.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Da nedsat clearance af penciclovir er relateret til nedsat nyrefunktion, målt ved kreatininclearance, skal man være særlig opmærksom på doseringen hos patienter med nedsat nyrefunktion. Anbefalet dosering til voksne patienter med nedsat nyrefunktion er givet i Tabel 1

Table 1 Anbefalet dosering til voksne patienter med nedsat nyrefunktion

Indikation og angivet dosering	Kreatininclearance [ml/min]	Justeret dosering
Herpes zoster hos immunkompetente voksne		
500 mg 3 gange daglig i 7 dage	≥ 60	500 mg 3 gange daglig i 7 dage
	40 til 59	500 mg 2 gange daglig 7 dage
	20 til 39	500 mg 1 gang daglig 7 dage
	< 20	250 mg 1 gang daglig i 7 dage
	Hæmodialysepatienter	250 mg efter hver dialyse i 7 dage
Herpes zoster hos immunkompromitterede voksne		
500 mg 3 gange daglig i 10 dage	≥ 60	500 mg 3 gange daglig i 10 dage
	40 til 59	500 mg 2 gange daglig i 10 dage
	20 til 39	500 mg 1 gang daglig i 10 dage
	< 20	250 mg 1 gang daglig i 10 dage
	Hæmodialysepatienter	250 mg efter hver dialyse i 10 dage
Herpes genitalis hos immunkompetente voksne – primær herpes genitalis		
250 mg 3 gange daglig i 5 dage	≥ 40	250 mg 3 gange daglig i 5 dage
	20 til 39	250 mg 2 gange daglig i 5 dage
	< 20	250 mg 1 gang daglig i 5 dage
	Hæmodialysepatienter	250 mg efter hver dialyse i 5 dage
Herpes genitalis hos immunkompetente voksne – episodisk behandling af recidiverende herpes genitalis		
125 mg 2 gange daglig i 5 dage	≥ 20	125 mg 2 gange daglig i 5 dage
	< 20	125 mg 1 gange daglig i 5 dage
	Hæmodialysepatienter	125 mg efter hver dialyse i 5 dage
Herpes genitalis hos immunkompromitterede voksne – episodisk behandling af recidiverende herpes genitalis		
500 mg 2 gange daglig i 7 dage	≥ 40	500 mg 2 gange daglig i 7 dage
	20 til 39	500 mg 1 gang daglig i 7 dage
	< 20	250 mg 1 gang daglig i 7 dage
	Hæmodialysepatienter	250 mg efter hver dialyse i 7 dage
Suppression af recidiverende herpes genitalis hos immunkompetente voksne		
250 mg 2 gange daglig	≥ 40	250 mg 2 gange dalig
	20 til 39	125 mg 2 gange daglig
	< 20	125 mg 1 gang daglig

	Hæmodialysepatienter	125 mg efter hver dialyse
Suppression af recidiverende herpes genitalis hos immunkompromitterede voksne		
500 mg 2 gange daglig	≥ 40	500 mg 2 gange daglig
	20 til 39	500 mg 1 gang daglig
	< 20	250 mg 1 gang daglig
	Hæmodialysepatienter	250 mg efter hver dialyse

Patienter med nedsat nyrefunktion i hæmodialyse

Famciclovir skal administreres umiddelbart efter dialyse, da 4 timers hæmodialyse reducerede plasmakonzentrationen af penciclovir med op til 75 %. Det anbefalede dosisregimen til hæmodialysepatienter findes i Tabel 1

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data for patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre patienter (≥ 65 år)

Ændring af dosis er ikke nødvendig, medmindre nyrefunktionen er nedsat.

Børn og unge

Famvir bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Indgivelsesmåde

Famvir kan tages uafhængigt af måltider (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
Overfølsomhed over for penciclovir.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.9).

Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion

Der er ingen studier af indgift af famciclovir til patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Omdannelsen af famciclovir til den aktive metabolit penciclovir kan være nedsat hos disse patienter, hvilket resulterer i lavere plasmakonzentrationer af penciclovir. En nedsættelse af penciclovirs virkning kan derved opstå.

Anvendelse til behandling af zoster

Det kliniske respons bør monitoreres tæt især hos immunokompromitterede patienter. Intravenøs antiviral behandling bør overvejes, når respons på oral behandling skønnes utilstrækkelig.

Patienter med kompliceret herpes zoster, d.v.s. patienter med organpåvirkning, dissemineret zoster, motoriske neuropatier, encefalitis og cerebrovaskulære komplikationer, bør behandles med intravenøs antiviral behandling.

Endvidere bør immunkompromitterede patienter med oftalmisk zoster, eller med høj risiko for dissimineret sygdom eller organpåvirkning, behandles med intravenøs antiviral behandling.

Overførsel af herpes genitalis

Selvom behandling med et antiviralt middel er påbegyndt, bør det tilrådes, at patienten undgår samleje, så længe der er symptomer til stede. Under suppressionsbehandling med antivirale midler er virusudskillelsen reduceret i betydelig grad. Overførsel er dog stadig mulig. I tillæg til famciclovirbehandling bør patienterne derfor dyrke sikker sex.

Andet

Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers effekt på famciclovir

Der er ikke identificeret klinisk relevante interaktioner.

Samtidig brug af probenecid kan medføre en øget plasmakoncentration af penciclovir, famciclovirs aktive metabolit, ved kompetitiv elimination.

Patienter, der behandles med famciclovir i en dosis på 500 mg 3 gange daglig samtidig med probenecid, bør derfor monitoreres for toksicitet. Hvis patienter oplever svær svimmelhed, døsighed, forvirring eller andre forstyrrelser i centralnervesystemet, kan det overvejes at reducere dosis af famciclovir til 250 mg 3 gange daglig.

Famciclovir behøver aldehydoxidase for at blive omdannet til penciclovir, dets aktive metabolit. Det er påvist, at raloxifen hæmmer dette enzym kraftigt *in vitro*. Samtidig administration af raloxifen kan måske påvirke dannelsen af penciclovir og dermed virkningen af famciclovir. Når raloxifen gives samtidig med famciclovir, bør den kliniske effekt af den antivirale behandling monitoreres.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er en begrænset mængde data fra brug af famciclovir hos gravide kvinder (mindre end 300 graviditeter). Kumulerede analyser, der er baseret på disse begrænsede data i både prospektive og retrospektive graviditeter, viste ikke tegn på, at lægemidlet forårsager nogen specifik føtal defekt eller medfødt anomali. Dyreforsøg har ikke vist embryotoksisk eller teratogen effekt af famciclovir eller penciclovir (den aktive metabolit af famciclovir). Famciclovir bør kun bruges under graviditet, når den potentielle gevinst af behandlingen opvejer de potentielle risici.

Amning

Det vides ikke, om famciclovir udskilles i brystmælk fra kvinder. Dyreforsøg har påvist udskillelse af penciclovir i brystmælk. Hvis kvindens situation kræver behandling med famciclovir, skal afbrydelse af amning overvejes.

Fertilitet

Kliniske data fra langtidsbehandling med en oral dosis på 250 mg 2 gange daglig tyder ikke på, at famciclovir har indflydelse på den mandlige fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført forsøg vedrørende effekten på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dog bør patienter, der under behandling med Famvir oplever svimmelhed, døsighed, forvirring eller andre forstyrrelser i centralnervesystemet, afstå fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Der er rapporteret hovedpine og kvalme i kliniske studier. Disse var generelt milde eller moderate af natur og forekom med lignende hyppighed hos patienter, der blev behandlet med placebo. Alle andre bivirkninger er tilføjet efter markedsføring.

Totalt 1.587 patienter har fået famciclovir i de anbefalede doser i placebokontrollerede forsøg (n=657) og aktivt kontrollerede forsøg (n=930). Disse kliniske forsøg blev gennemgået retrospektivt for at fastsætte en frekvenskategori for alle bivirkninger nævnt nedenfor. For bivirkninger som ikke er observeret i disse forsøg forventes den øvre grænse af 95%-konfidensintervallet ikke at være højere end 3/X (baseret på *rule of three*) hvor X repræsenterer det samlede antal patienter (n=1.587).

Bivirkningerne (Tabel 2) er opstillet efter frekvens ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2 Bivirkninger

Blod og lymfesystem	
Sjælden:	Trombocytopeni.
Psykiske forstyrrelser	
Ikke almindelig:	Konfusion.
Sjælden:	Hallucinationer.
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Hovedpine.
Almindelig:	Svimmelhed, døsighed.
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig:	Kvalme, opkastning.
Lever og galdeveje	
Almindelig:	Unormale leverfunktionstests.
Sjælden:	Cholestatisk gulsot.
Hud og subkutant væv	
Almindelig:	Udslæt, kløe.
Ikke almindelig:	Nældefeber, alvorlige hudreaktioner* (f.eks. erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Toksisk Epidermal Nekrolyse).

* Aldrig rapporteret i kliniske forsøg; kategori er baseret på "3-reglen"

Generelt var bivirkningerne rapporteret fra kliniske forsøg med immunkompromitterede patienter sammenlignelige med dem, som er rapporteret fra immunkompetente patienter. Kvalme, opkastning og unormale leverfunktionstests blev rapporteret hyppigere, specielt ved høje doser.

4.9 Overdosering

Erfaringer med overdosering af famciclovir er begrænsede. I tilfælde af overdosering bør der gives passende støttende og symptomatisk behandling. I sjældne tilfælde er der forekommet akut nyresvigt hos patienter med eksisterende nyresygdom, hvor dosis af famciclovir ikke var tilstrækkeligt afpasset efter graden af nyrefunktionsnedsættelse. Penciclovir kan dialyseres; plasmakoncentrationer reduceres med ca. 75 % efter 4 timers hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Nukleosider og nukleotider ekskl. revers transcriptase-hæmmere, ATC-kode: J05A B09

Virkningsmåde

Famciclovir er den orale prodrug af penciclovir. Famciclovir omdannes hurtigt *in vivo* til penciclovir, som har *in vitro* aktivitet mod herpes simplex virus (HSV type 1 og 2), varicella zoster virus, Epstein-Barr virus og cytomegalovirus.

Den antivirale virkning af oralt administreret famciclovir er demonstreret i flere dyremodeller: denne virkning skyldes *in vivo* omdannelse til penciclovir. I virusinficerede celler fosforylerer den virale thymidinkinase (TK) penciclovir til en monofosfatform, som igen omdannes til penciclovirtrifosfat ved hjælp af cellulære kinaser. Dette triphosphat forbliver i de inficerede celler i mere end 12 timer og hæmmer viral DNA-kæde-elongering ved kompetitiv hæmning af inkorporering af deoxiguanosintrifosfat i det voksende virale DNA, dermed forhindres virusreplikation af viralt DNA. I uinficerede celler behandlet med penciclovir, er koncentrationerne af penciclovir-trifosfat kun lige akkurat påviselige. Derfor er sandsynligheden for toksicitet over for værtsceller i pattedyr lav, og det er ikke sandsynligt, at uinficerede celler vil blive påvirket af terapeutiske koncentrationer af penciclovir.

Resistens

Som for aciclovir er den mest almindelige form for resistens, der opstår blandt HSV-stammer en defekt i produktionen af thymidinkinase (TK)-enzymet. Sådanne TK-defekte stammer forventes normalt at være krydsresistente over for både penciclovir og acyclovir.

Resultater fra 11 globale forsøg med penciclovir (topikale eller intravenøse formuleringer) eller famciclovir hos immunkompetente eller immunkompromitterede patienter, inklusive undersøgelser af op til 12 måneders behandling med famciclovir, har vist en lille samlet frekvens af penciclovir-resistente isolater: 0,2% (2/913) hos immunkompetente og 2,1% (6/288) immunkompromitterede patienter. De resistente isolater blev fortrinsvis fundet ved behandlingsstart eller i en placebo-gruppe, hvor resistens kun forekom under eller efter behandling med famciclovir eller penciclovir hos 2 immunkompromitterede patienter.

Klinisk effekt

Placebo- og aktivt kontrollerede studier hos både immunkompetente og immunkompromitterede patienter med ukompliceret herpes zoster, har vist, at famciclovir har effekt på forbedring af læsioner. Et aktivt kontrolleret klinisk forsøg viste, at famciclovir er effektivt ved behandling af oftalmisk zoster hos immunkompetente patienter.

Der er påvist effekt af famciclovir hos immunkompetente patienter med primær herpes genitalis i tre aktivt kontrollerede forsøg. To placebokontrollerede studier hos immunkompetente patienter og et aktivt kontrolleret studie hos HIV-smittede patienter med recidiverende herpes genitalis viste, at famciclovir er effektivt.

To placebokontrollerede 12 måneders studier hos immunkompetente patienter med recidiverende herpes genitalis viste, at famciclovirbehandlede patienter opnåede signifikant reduktion af recidiv sammenlignet med placebobehandlede patienter. Placebokontrollerede og ukontrollerede studier af op til 16 måneders varighed viste, at famciclovir er effektivt i suppressionen af recidiverende herpes genitalis hos HIV-smittede patienter; det placebokontrollerede studie viste, at famciclovir signifikant nedsætter andelen af dage med såvel symptomatisk som asymptomatisk HSV-udskillelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle karakteristika

Absorption

Famciclovir er det orale prodrug af det antiviralt aktive stof penciclovir. Efter oral administration absorberes famciclovir hurtigt og fuldstændigt og omdannes til penciclovir. Penciclovirs biotilgængelighed efter oral administration af famciclovir var 77 %. Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af

penciclovir, efter en oral dosis af famciclovir på 125 mg, 250 mg, 500 mg og 750 mg, var henholdsvis 0,8 mikrogram/ml, 1,6 mikrogram /ml, 3,3 mikrogram/ml og 5,1 mikrogram /ml, og forekom ca. 45 minutter efter indtagelse.

Penciclovirs plasmakonzentration/tid-kurver er de samme efter enkelt dosis og gentagne doser (2 gange daglig og 3 gange daglig). Dette indikerer, at der ikke er nogen akkumulering af penciclovir ved gentagen dosering af famciclovir.

Distribution

Penciclovir og dets 6-deoxy *precursor* har en ringe (< 20 %) plasmaproteinbinding.

Metabolisering og elimination

Famciclovir elimineres som penciclovir og dets 6-deoxy forstadium, som udskilles i urinen. Der er ikke fundet uomdannet famciclovir i urinen. Tubulær sekretion medvirker til den renale eliminering af penciclovir.

Den terminale plasmahalveringstid for penciclovir efter både en enkelt dosis og gentagne doser af famciclovir var ca. 2 timer.

Prækliniske studier har ikke vist potentiale for induktion af cytochrom P450-enzymen og hæmning af CYP3A4.

Karakteristika i specielle populationer

Patienter med herpes zoster-infektion

Ukompliceret herpes zoster-infektion ændrer ikke signifikant penciclovirs farmakokinetik målt efter oral administration af famciclovir. Penciclovirs terminale plasmahalveringstid hos patienter med herpes zoster var henholdsvis 2,8 timer og 2,7 timer efter indgift af enkelt dosis og gentagen dosering af famciclovir.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Penciclovirs *plasmaclearance*, *renal clearance* og plasma-eliminations-hastighedskonstant aftager lineært med reduktion i nyrefunktion, både efter enkelt og gentagen dosering. Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Mildt til moderat nedsat leverfunktion havde ingen effekt på omfanget af systemisk biotilgængelighed af penciclovir efter oral administration af famciclovir. Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Penciclovirs farmakokinetik er ikke evalueret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. Omdannelse af famciclovir til den aktive metabolit penciclovir kan muligvis blive nedsat hos disse patienter resulterende i lavere plasmakonzentrationer af penciclovir og dermed mulig nedsat effekt af famciclovir.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Baseret på *cross-over*-studie-sammenligninger er det fundet, at den gennemsnitlige AUC for penciclovir var ca. 30 % højere, og penciclovirs renale clearance var ca. 20 % lavere efter oral administration af famciclovir hos ældre frivillige (65-79 år) sammenlignet med yngre frivillige. Denne forskel kan til dels skyldes forskelle i nyrefunktion mellem de to aldersgrupper. Dosisjustering baseret på alder anbefales ikke, medmindre nyrefunktionen er nedsat (se pkt. 4.2).

Køn

Der er rapporteret små forskelle i den renale clearance af penciclovir hos mænd og kvinder, og forskellene skyldes kønsspecifikke forskelle i nyrefunktionen. Dosisjustering baseret på køn anbefales ikke.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Generel toksicitet

Studier vedrørende sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser viste ingen særlig risiko for mennesker.

Genotoksicitet

Famciclovir er ikke fundet genotoksisk i en stor samling af *in vivo* og *in vitro* tests designet til at opdage genmutationer, kromosomal skade og reparerbar skade (*repairable damage*) på DNA. Penciclovir har, som andre stoffer i denne klasse, vist sig at forårsage beskadigelser på kromosomer, men forårsagede ikke genmutation i cellesystemer i bakterier eller pattedyr, og der blev ikke fundet tegn på øget *DNA-repair in vitro*.

Karcinogenicitet

Der var ikke øget forekomst af adenokarcinomer i mamma, en tumorform som ofte observeres hos den rottestamme, som bruges til karcinogenicitetsstudier. Der var ingen effekt på forekomsten af neoplasier hos hanrotter eller hos mus af begge køn.

Reproduktionstoksicitet

Der blev observeret nedsat fertilitet (inklusive histopatologiske ændringer i testikler, ændret sædmorfologi, nedsat sædkoncentration og sædmotilitet og reduceret fertilitet) hos hanrotter, der fik 500 mg/kg/dag. Der blev yderligere set degenerative forandringer i testikelepitelet i de generelle toksicitetsstudier. Dette fund var reversibelt og er også set ved andre stoffer i denne klasse. Dyrestudier har ikke vist negativ effekt på den kvindelige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforlideligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 125 mg filmovertrukne tabletter
Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 250 mg filmovertrukne tabletter
Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 500 mg filmovertrukne tabletter
[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

famciclovir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 125 mg filmovertrukne tabletter

Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 250 mg filmovertrukne tabletter

Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 500 mg filmovertrukne tabletter

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

famciclovir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 125 mg filmoovertrukne tabletter

Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 250 mg filmoovertrukne tabletter

Famvir og tilhørende navne (Se Bilag I) 500 mg filmoovertrukne tabletter

[Se Bilag I - Udfyldes nationalt]

famciclovir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Famvir til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Famvir
3. Sådan skal du tage Famvir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Famvir er en antiviral medicin. Den forhindrer den inficerende virus i at formere sig. Da virus formerer sig meget tidligt i infektionen, vil du have størst gavn af behandlingen, hvis du begynder på behandlingen med Famvir så tidligt som muligt efter, at de første symptomer opstår.

Famvir bruges til at behandle to typer af virusinfektion hos voksne:

- Helvedesild (herpes zoster), der er en virusinfektion, som forårsages af en virus, som kaldes varicella zoster (den samme virus, som giver skoldkopper). Famvir forhindrer virus i at spredes i kroppen, så helbredelse kan ske hurtigere.
- Famvir bruges også til behandling af helvedesild i området omkring øjet eller i selve øjet. (oftalmisk zoster).
- Genital herpes. Genital herpes er en virusinfektion, som forårsages af herpes simplex-virus type 1 eller 2. Den spredes normalt ved seksuel kontakt. Den giver blistre og brænden eller kløe omkring kønsdelene, hvilket kan være smertefuldt. Famvir bruges til at behandle genital herpes hos voksne. Personer, som ofte har genital herpes, kan også tage Famvir som hjælp til at forebygge angrebene.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE FAMVIR

Tag ikke Famvir

- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for famciclovir, et af de øvrige indholdsstoffer i Famvir, som er anført i pkt. 6, eller over for penciclovir (den aktive metabolit af famciclovir og et indholdsstof i visse andre lægemidler).

Spørg din læge til råds, hvis du tror, du er overfølsom.

Vær ekstra forsigtig med at tage Famvir

- Hvis du har nyreproblemer (eller tidligere har haft det). Din læge kan beslutte at give dig en lavere Famvir-dosis.

- Hvis du har problemer med dit immunforsvar.
- Hvis du har leverproblemer.

Hvis noget af ovenstående passer på dig, skal du fortælle det til din læge, før du begynder at tage Famvir.

Børn og unge (under 18 år)

Det frarådes at bruge Famvir til børn og unge.

Undgå at smitte andre med genital herpes

Hvis du tager Famvir for at behandle eller undertrykke genital herpes, eller hvis du tidligere har haft genital herpes, bør du fortsat praktisere sikker sex, inklusive brug af kondom. Dette er vigtigt for at undgå, at du overfører infektionen til andre. Du bør ikke have sex, hvis du har genitale sår eller blistre.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge eller på apoteket, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- Raloxifen (bruges til at forebygge og behandle osteoporose).
- Probenecid (bruges til at behandle højt indhold af urinsyre i blodet i forbindelse med gigt og til at øge blodets antibiotikaindhold af penicillin-typen), eller enhver anden medicin, som kan påvirke nyrerne.

Brug af Famvir sammen med mad og drikke

Du kan tage Famvir sammen med eller uden mad og drikke.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Fortæl det til din læge, hvis du er gravid eller tror, at du er det. Famvir må ikke tages under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Din læge vil fortælle dig om de mulige risici, der er ved at tage Famvir under graviditet.

Fortæl det til din læge, hvis du ammer. Du må ikke tage Famvir, hvis du ammer, medmindre det er absolut nødvendigt. Din læge vil diskutere de mulige risici, der er forbundet med at tage Famvir under amning, med dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Famvir kan forårsage svimmelhed, døsighed eller forvirring. Hvis du oplever nogle af disse symptomer, mens du tager Famvir, **må du ikke køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner.**

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Famvir

Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, fx lactose, skal du kontakte din læge, inden du tager denne medicin. Famvir 125 mg, 250 mg og 500 mg (landespecifikt) tabletter indeholder laktose.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE FAMVIR

Tag altid Famvir nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

- Den daglige dosis og varigheden af behandlingen vil afhænge af den type virusinfektion, du har – se nedenfor. Din læge vil ordinere den korrekte dosis til dig.

- Det bedste resultat af behandling opnås, hvis behandlingen startes så hurtigt som muligt efter, at de første tegn og symptomer opstår.
- Undgå seksuel kontakt med andre, hvis du har symptomer på genital herpes – også selvom du har startet behandlingen med Famvir. Dette er fordi, du kan overføre herpesinfektionen til din partner.
- Hvis du har eller har haft nyreproblemer, kan din læge beslutte at give dig en lavere dosis af Famvir.

Dosering ved helvedesild

Hvis dit immunsystem er normalt, er den anbefalede dosis

- én tablet på 500 mg, tre gange daglig i syv dage

Hvis dit immunsystem er nedsat, er den anbefalede dosis

- én tablet på 500 mg, tre gange daglig i 10 dage.

Dosering ved genital herpes

Dosis afhænger af tilstanden i dit immunsystem og stadiet af din infektion.

Hvis du har et normalt immunsystem, er doseringen:

Ved *første udbrud* er den anbefalede dosis:

- én tablet på 250 mg, tre gange daglig i 5 dage.

For at *behandle yderligere udbrud*, er den anbefalede dosis:

- én tablet på 125 mg, to gange daglig i 5 dage.

For at *forebygge yderligere udbrud*, er den anbefalede dosis:

- én tablet på 250 mg to gange daglig.

Din læge vil fortælle dig hvor længe, du skal fortsætte behandlingen.

Hvis dit immunsystem er nedsat, er doseringen:

For at *behandle det aktuelle udbrud*, er den anbefalede dosis:

- én tablet på 500 mg, to gange daglig i syv dage.

For at *forebygge fremtidige udbrud*, er dosis

- én tablet på 500 mg to gange daglig.

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal fortsætte med at tage dine tabletter.

Hvis du har taget for mange Famvir-tabletter

Kontakt straks din læge eller hospitalet, hvis du har taget flere tabletter, end du har fået besked på at tage, eller hvis nogen ved et uheld tager din medicin. Vis dem din pakke med tabletter.

Indtagelse af for mange Famvir-tabletter kan påvirke nyrerne. Hos patienter, der på forhånd har nyreproblemer, kan det i sjældne tilfælde medføre nyresvigt, hvis deres dosis ikke er korrekt nedsat.

Hvis du har glemt at tage Famvir

Hvis du har glemt at tage en dosis Famvir-tabletter, bør du tage den så snart du kommer i tanker om det. Tag derefter den næste dosis som planlagt. Tag dog ikke to doser inden for et tidsinterval på mindre end en time. I sådanne tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Tag heller aldrig en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Famvir kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkninger, som forårsages af Famvir, er normalt milde til moderate i intensitet.

Hyppigheden af bivirkninger, som er nævnt nedenfor, er defineret på følgende måde:

- Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)
- Almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)
- Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)
- Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter)
- Meget sjældne (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)

Alvorlige bivirkninger ved Famvir er:

- **Voldsom blæredannelse** på hud eller slimhinder på læber, øjne, mund, næsen eller kønsdelene (dette kan være tegn på en alvorlig allergisk hudreaktion, se hyppighed nedenfor)
- **Uforklarlige blå mærker**, rødlige eller rødviolette mærker på huden eller **næseblod** (dette kan være tegn på et nedsat antal af blodplader, se hyppighed nedenfor).

Hvis du oplever nogle af disse bivirkninger, **skal du straks kontakte lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.**

Meget almindelige bivirkninger

- Hovedpine

Almindelige bivirkninger

- Kvalme
- Opkastning
- Svimmelhed
- Døsighed
- Hududslæt
- Kløe
- Leverundersøgelse, der giver unormale resultater

Ikke almindelige bivirkninger

- - Forvirring
- Alvorlige hudreaktioner

Sjældne bivirkninger

- Hallucinationer (ser eller hører ting, der ikke reelt findes)
- Gulfarvning af huden og/eller øjne
- Lavt blodpladetal

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Famvir efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.
- [Udfyldes nationalt].
- Brug ikke Famvir, hvis du opdager, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Famvir indeholder

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

Filmovertrukne tabletter

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]