

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N) ,
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S), DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedsstaat EU / EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 1235 Wien Österreich	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 1235 Wien Österreich	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Straße 59 1235 Wien Österreich	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Zypern	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Zypern	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Zypern	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Zypern	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dänemark	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dänemark	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat EU / EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnland	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnland	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnland	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankreich	Oravir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankreich	Oravir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat EU / EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Deutschland	Famciclovir-Sandoz 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Deutschland	Famciclovir-Sandoz 500 mg Filmtabletten	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Deutschland	Famciclovir-SB 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Deutschland	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Griechenland	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Griechenland	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Griechenland	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungarn	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat EU / EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungarn	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dänemark	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dänemark	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat EU / EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Famvir	750 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famciclovir Sandoz	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Famciclovir Sandoz	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat EU / EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famciclovir Sandoz	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Niederlande	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat EU / EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Niederlande	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E- 08013 Barcelona Spanien	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E- 08013 Barcelona Spanien	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E- 08013 Barcelona Spanien	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E- 08013 Barcelona Spanien	Famvir	750 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Schweden	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Schweden	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedsstaat EU / EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Schweden	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Famvir	125 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Famvir	250 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Famvir	500 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Famvir	750 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON FAMVIR UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Famvir (Famciclovir) steht auf der Liste der Arzneimittel, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einer Harmonisierung bedürfen, und es wurde daher nun ein Verfahren zur Beseitigung von Diskrepanzen und zur Harmonisierung der auf nationaler Ebene genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels veranlasst. Gegenstand des Verfahrens waren alle vorhandenen Wirkstärken (125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg) und Lizenzen.

Famciclovir ist die inaktive Vorstufe des antiviralen Nukleosidanalogs Penciclovir, das wirksam gegen Herpes simplex Typ 1 (HSV-1) und 2 (HSV-2) sowie gegen das Varicella-zoster-Virus (VZV) ist. Nach oraler Einnahme unterliegt Famciclovir einem umfassenden First-Pass-Metabolismus und wird dabei in Penciclovir umgewandelt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Penciclovir beträgt nach Einnahme von Famciclovir 77 %.

In den infizierten Zellen wird Penciclovir rasch durch eine virale Thymidinkinase zu Penciclovirmonophosphat und anschließend durch zelluläre Kinasen weiter zu Penciclovirtriphosphat umgewandelt. Penciclovirtriphosphat hat Ähnlichkeit mit Desoxyguanosintriphosphat (dGTP), einem Bestandteil der DNA. Bei der Synthese viraler DNA-Stränge wird durch die virale DNA-Polymerase anstelle von dGTP irrtümlich das Nukleosid analog Penciclovirtriphosphat eingebaut. Dies führt zum Abbruch der viralen DNA-Kette. Auf diese Weise verhindert Penciclovir die Virusreplikation; es wirkt also virustatisch. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb einer Stunde nach der Einnahme erreicht.

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in den verschiedenen MS wurden mehrere Anwendungsgebiete für Famvir entnommen.

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten und des aktuellen Standes der Wissenschaft entschied sich der CHMP für die folgenden harmonisierten Indikationen:

Varicella-zoster (VZV)-Infektionen – Herpes zoster

Famvir ist indiziert zur

- Behandlung des Herpes **zoster** und Zoster **ophthalmicus** bei **immunkompetenten** Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)
- Behandlung des Herpes zoster bei **immungeschwächten** Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)

Herpes-simplex (HSV)-Infektionen – Herpes genitalis

Famvir ist indiziert zur

- Behandlung von **Erstinfektionen und Rezidiven** eines Herpes genitalis bei **immunkompetenten** Erwachsenen
- Akutbehandlung von **Rezidiven** eines Herpes genitalis bei **immungeschwächten** Erwachsenen
- Suppressionstherapie zur Prävention von **Rezidiven** eines Herpes genitalis bei **immunkompetenten** und **immungeschwächten** Erwachsenen

Zu HSV-Infektionen bei Patienten mit anderen als HIV¹-bedingten Immunschwächezuständen wurden bisher keine klinischen Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Diskussion der einzelnen Indikationen wird im Folgenden dargestellt.

a) HERPES ZOSTER BEI IMMUNKOMPETENTEN UND IMMUNGESCHWÄCHTEN ERWACHSENEN

Die zulassungsrelevanten Studien 007 und 008 bildeten die Grundlage der Erstzulassungsdossiers. Studie 007 war eine randomisierte und durch „Double-Dummy“-Design doppelblind-aktiv

¹ HIV: humanes Immunschwäche-Virus

kontrollierte, Studie 008 eine randomisierte und doppelblind placebokontrollierte Prüfung. In beiden Studien wurden immunkompetente Patienten mit unkomplizierten Herpes-zoster-Infektionen untersucht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war jeweils die Zeitdauer bis zur vollständigen Überkrustung der Läsionen im primär betroffenen Dermatom im Intent-to-Treat (ITT)-Kollektiv. Sekundäre Endpunkte waren die Zeitdauer bis zum Verschwinden von Bläschen, Ulzera bzw. Krusten, die Dauer der Virusausscheidung, die Zeitdauer bis zum Abklingen der akuten Schmerzen und die Dauer der postherpetischen Neuralgie (PHN).

Studie 008 zeigte bezüglich des primären wie auch der sekundären Endpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Famciclovir 750 mg t.i.d. (*ter in die*, dreimal täglich) und Placebo. Die Verwendung von Placebo als Vergleichspräparat war jedoch umstritten, da mit Aciclovir eine aktive Therapieoption zur Verfügung steht. Der CHMP stimmte der Auffassung zu, dass Famciclovir die Zeitdauer bis zum Abklingen der Hautveränderungen des Herpes zoster signifikant verkürzte. Bei der Akutbehandlung des Herpes zoster mit Famciclovir 750 mg t.i.d. war die Zeitdauer bis zur vollständigen Überkrustung kürzer als unter Placebo, und sowohl unter 750 mg als auch unter 500 mg t.i.d. verkürzte sich die Zeitdauer bis zum Verschwinden der Bläschen bzw. der Ulzera. Das Design von Studie 007 wurde vom Ausschuss in mancher Hinsicht als mangelhaft angesehen. Für die wichtigsten Ergebnisparameter wurde auf den Nachweis der Überlegenheit verzichtet und dieser war, da die Ergebnisse gemäß Nichtunterlegenheitsanalyse statistisch nicht unterschiedlich waren, wohl auch gar nicht möglich. Dennoch sind die Daten zumindest als supportiv anzusehen.

Studie 086 war eine randomisierte durch „Double-Dummy“-Design doppelblind-aktiv kontrollierte multizentrische Studie, in die Patienten mit einer unkomplizierten Herpes-zoster-Infektion bei Immunschwäche infolge einer Knochenmark- oder Organtransplantation oder einer onkologischen Therapie aufgenommen wurden.

Primärer Wirksamkeitsparameter war der Prozentsatz der Patienten, die unter der Studienmedikation neue Effloreszenzen entwickelten; sekundäre Wirksamkeitsparameter waren die Zeitdauer bis zur vollständigen Verkrustung der Läsionen, die Zeitdauer bis zur vollständigen Heilung und Messgrößen für Schmerzen und Dissemination. Famciclovir erwies sich als wirksam zur Behandlung eines Herpes zoster bei immungeschwächten Patienten. Es war Aciclovir bezüglich der Prävention neuer Effloreszenzen gleichwertig, und für keinen der Wirksamkeitsparameter ergaben sich irgendwelche signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Darüber hinaus war die Patientenakzeptanz aufgrund der niedrigeren Dosisfrequenz von Famciclovir besser. Allerdings stellte der Ausschuss fest, dass die Ergebnisse bezüglich der sekundären Endpunkte zwar keine Unterschiede zeigten, die Studie andererseits jedoch keine ausreichende Teststärke hatte, um eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten einigte sich der CHMP darauf, die Indikation „Behandlung des Herpes zoster bei immunkompetenten und immungeschwächten Patienten“ zu empfehlen.

b) ZOSTER OPHTHALMICUS BEI IMMUNKOMPETENTEN ERWACHSENEN

Studie 098 war ein multizentrischer, randomisierter, durch „Double-Dummy“-Design doppelt verblindeter Vergleich zwischen Famciclovir (500 mg t.i.d.) und Aciclovir (5× täglich 800 mg). Untersucht wurden in dieser Studie Patienten mit lokalisiertem Zoster, bei denen der N. ophthalmicus des Trigeminus betroffen war. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die im Verlauf der Studie (d. h. während der 7-tägigen Behandlungsphase oder der 6-monatigen Nachbeobachtung) eine Augenbeteiligung entwickelten.

Dieser Prozentsatz war unter Famciclovir und unter Aciclovir vergleichbar, ebenso wie auch der Anteil der Patienten mit schwerer Augenbeteiligung. Allerdings war der Prozentsatz der Patienten, die während der Studie Einbußen bezüglich ihrer Sehschärfe erlitten, bei Behandlung mit Aciclovir doppelt so hoch wie bei Behandlung mit Famciclovir. Bezüglich des primären wie auch der sekundären Endpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Der CHMP stimmte der Auffassung zu, dass sich die Komplikationsrate des Zoster ophthalmicus durch beide aktiven Therapien senken lässt. Wie groß dieser präventive Effekt ist, kann aber nicht eindeutig gesagt werden. Zum Zeitpunkt der Studie war der klinische Nutzen der Aciclovir-Therapie bereits belegt und Aciclovir somit der Therapiestandard zur Vermeidung okulärer Komplikationen des Zoster ophthalmicus. Daher gab es keinen Placebo-Arm, was jegliche Aussagen zur absoluten Prävention okulärer Komplikationen durch die Virustatika in dieser Studie angreifbar macht. Im

Vergleich zu anderen Literaturberichten über unbehandelte oder mit Placebo behandelte Patienten war die Häufigkeit wichtiger okulärer Manifestationen unter Famciclovir jedoch geringer. Der CHMP stellte fest, dass die Indikation „Behandlung des Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Patienten“ durch die verfügbaren Daten gestützt wird.

c) HERPES GENITALIS – ERSTINFEKTION UND REZIDIVE BEI IMMUNKOMPETENTEN ERWACHSENEN SOWIE REZIDIVE BEI IMMUNGESCHWÄCHTEN ERWACHSENEN

Bei den Studien 004, 011 und 040 handelte es sich um randomisierte, multizentrische Prüfungen, in denen jeweils Aciclovir als Vergleichssubstanz eingesetzt und als primärer Endpunkt die Zeitdauer bis zum Ende der Virusausscheidung untersucht wurde. Die Studien 035 und 036 waren randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Prüfungen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Famciclovir in drei Dosierungen (125 mg, 250 mg, 500 mg) und Placebo bei der Akutbehandlung eines Herpes-genitalis-Rezidivs. Voraussetzung war das Vorhandensein von Effloreszenzen im Genitalbereich. Die Studien ergaben eine signifikante Überlegenheit von Famciclovir gegenüber Placebo bei der Behandlung von Genitalherpes-Rezidiven. Fragwürdig erschien jedoch die Wahl der Placebokontrolle für beide Studien. Die zulassungsrelevanten Studien wurden mit unterschiedlichen Famciclovir-Dosisgruppen durchgeführt.

Studie 083 sollte die Wirksamkeit bei immungeschwächten Patienten mit Herpes-simplex-Infektionen zeigen. Es handelte sich um eine randomisierte, Aciclovir-kontrollierte, durch „Double-Dummy“-Design doppelt verblindete, multizentrische Studie zum Vergleich von Famciclovir und Aciclovir bei klinisch initiiert Akutbehandlung rezidivierender mukokutaner Herpes-simplex-Infektionen bei HIV-Patienten. Zur Bewertung des Therapieerfolgs im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsparameter wurden die Konfidenzintervalle für den Unterschied bei den relativen Patientenzahlen (Famciclovir minus Aciclovir) herangezogen. Famciclovir war als gleichwertig zu Aciclovir anzusehen, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls unter 15 % lag. Sekundäre Parameter waren unter anderem der Anteil der Patienten, die während der Studie (einschließlich der Zeit ohne Therapie) neue Effloreszenzen entwickelten, die Zeitdauer bis zur vollständigen Heilung, die Zeitdauer bis zum Ende der Virusausscheidung und die Zeitdauer bis zum Abklingen der Schmerzhaftigkeit der Läsionen. Studie 083 zeigte, dass Famciclovir bei HIV-positiven Patienten ebenso wirksam gegen Herpes simplex ist wie Aciclovir.

Der CHMP stellte fest, dass die Indikation „Behandlung von Erstinfektion und Rezidiven eines Herpes genitalis bei immunkompetenten Patienten und Behandlung von Rezidiven eines Herpes genitalis bei immungeschwächten Patienten“ durch die verfügbaren Daten gestützt wird.

d) SUPPRESSION VON REZIDIVEN EINES HERPES GENITALIS BEI IMMUNKOMPETENTEN UND IMMUNGESCHWÄCHTEN ERWACHSENEN

Eine Dosisfindungsstudie (Studie 024) und zwei zulassungsvorbereitende Studien (033 und 049) bei immunkompetenten Patienten sowie eine Dosisfindungsstudie (Studie 102) bei immungeschwächten Patienten wurden vorgelegt, um den therapeutischen Nutzen von Famciclovir zur Rezidivprävention bei Herpes genitalis zu belegen.

Alle Studien zur Herpes-genitalis-Suppression waren placebokontrolliert. Die zulassungsvorbereitenden Studien 033 und 049 bei immunkompetenten Patienten waren randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Prüfungen. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden randomisiert 52 Wochen lang mit Famciclovir (125 mg t.i.d., 250 mg b.i.d. [*bis in die*, zweimal täglich] oder 250 mg t.i.d.) oder mit Placebo behandelt. Das Studienkollektiv setzte sich aus Patienten zusammen, die Kandidaten für eine Suppressionstherapie waren. Die Studien 033 und 049 zeigten eine signifikante suppressive Wirkung von Famciclovir zur Rezidivprävention bei Herpes genitalis.

Studie 024 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung der Zeitdauer bis zum ersten Rezidiv, in der beide untersuchten b.i.d.-Regime (125 mg und 250 mg b.i.d.) signifikant besser wirksam waren als Placebo. Die meisten der durchgeführten Auswertungen zeigten, dass nur Famciclovir 250 mg b.i.d. signifikant bessere Ergebnisse brachte als Placebo.

Studie 102 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Famciclovir p. o. zur Prävention symptomatischer

und asymptomatischer Herpes-genitalis-Rezidive bei HIV-Patienten. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert einer 8-wöchigen Behandlung mit Famciclovir 500 mg b.i.d. oder Placebo zugeteilt. Es folgte eine 7-tägige Auswaschphase und anschließend eine zweite 8-wöchige Behandlungsphase, in der die Patienten jeweils die in der ersten Phase nicht durchgeführte Therapie erhielten. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Anzahl (%) der Tage mit einer anogenitalen Virusausscheidung; wichtige sekundäre Parameter waren die Anzahl (%) der Tage mit einer Virusausscheidung jeglicher Lokalisation sowie die Anzahl (%) der Tage mit einer ortsspezifischen Virusausscheidung während der einzelnen Therapiephasen.

In die ITT-Analyse von Phase 1 wurden alle Patienten eingeschlossen, die die Studientherapie dieser Phase begonnen hatten. Insgesamt wurden 48 Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten eine Behandlung; nur 27 Patienten durchliefen die gesamte Studie. In Phase 1 gab es insgesamt 14, in Phase 2 sieben Studienabbrüche. Bezüglich des Abbruchzeitpunkts waren keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Die Studiendauer wurde als zu kurz angesehen, um eine zuverlässige Abschätzung der prophylaktischen Wirksamkeit von Famciclovir zu erlauben. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Häufigkeit einer anogenitalen Virusausscheidung in Phase 1 bei den mit Placebo behandelten Patienten fast viermal größer war als unter Famciclovir und dass die Gruppenunterschiede bezüglich der relativen Häufigkeit einer Virusausscheidung sowohl in Phase 1 als auch in den Crossover-Analysen statistisch signifikant waren.

Der CHMP stellte einschränkend fest, dass keine Vergleichsstudien zu Aciclovir durchgeführt worden waren, teilte jedoch die Auffassung, dass die Indikation „Suppression von Rezidiven eines Herpes genitalis bei immunkompetenten und immungeschwächten Erwachsenen“ durch die verfügbaren Daten gestützt wird.

Abschnitt 4.2: Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER BEI IMMUNKOMPETENTEN ERWACHSENEN

Verschiedene Dosierungen und Regime (b.i.d., t.i.d.) wurden in den klinischen Studien untersucht. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass die Dosierung 500 mg t.i.d. bezüglich der untersuchten Endpunkte offenbar wirksamer ist als 250 mg t.i.d. Für das Dosisschema 750 mg t.i.d. zeigten sich keine Vorteile gegenüber der Dosierung 500 mg t.i.d. Der CHMP bestätigte die Dosierung 500 mg t.i.d. über einen Zeitraum von 7 Tagen für diese Indikation.

HERPES ZOSTER BEI IMMUNGESCHWÄCHTEN ERWACHSENEN

In Studie 086 wurden immungeschwächte Patienten mit Herpes zoster 10 Tage lang mit Famciclovir 500 mg t.i.d. oder Aciclovir 800 mg t.i.d. behandelt. Das Famciclovir-Dosisschema 500 mg t.i.d. wurde als höchste zugelassene Dosis zur Behandlung des Herpes zoster bei immunkompetenten Patienten, die 10-tägige Behandlungsdauer zur Optimierung der Wirksamkeit in diesem „Risikokollektiv“ gewählt.

Nach Auffassung des CHMP wies die zur Stützung dieser Indikation vorgelegte Studie (086) mehrere Mängel auf – z. B. war der primäre Endpunkt „Bildung neuer Läsionen unter Medikation“ von fraglicher Relevanz und die Studie besaß keine ausreichende Teststärke für den Vergleich der sekundären Endpunkte –, aber die Ergebnisse können als Hinweis gewertet werden, dass Famciclovir vergleichbare Wirkung hat wie Aciclovir 5× 800 mg/Tag. Das beantragte Regime (500 mg b.i.d.) steht im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen sowie den Angaben in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in der überwiegenden Mehrzahl der MS.

ZOSTER OPHTHALMICUS BEI IMMUNKOMPETENTEN ERWACHSENEN

In Studie 098 wurde gezeigt, dass Famciclovir in einer Dosis von 500 mg t.i.d. der Behandlung mit Aciclovir 5× 800 mg/Tag nicht unterlegen ist. Es wurde festgestellt, dass diese Dosierung auch dem entspricht, was aktuell in der Literatur empfohlen wird (Dworkin RH et al. Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1–26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A–39A). Zwischen den verschiedenen MS

wurden keine Diskrepanzen bezüglich des Dosisschemas für diese Indikation festgestellt. Nach Auffassung des CHMP ist die Studie 098 hinsichtlich Design und Ergebnissen akzeptabel und die vorgeschlagene Famciclovir-Dosierung 500 mg t.i.d. für diese Indikation kann befürwortet werden.

HERPES GENITALIS

IMMUNKOMPETENTE ERWACHSENE

ERSTINFEKTION

In den zulassungsvorbereitenden Studien (004, 011, 040) wurden mehrere Dosierungen geprüft. In allen drei klinischen Studien, bezüglich aller primärer Wirksamkeitsparameter sowie zwischen allen Famciclovir-Dosisgruppen und der Aciclovir-Gruppe ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Famciclovir-Dosierung 750 mg t.i.d. schnitt in Studie 004 nicht besser ab als 250 mg t.i.d. oder 500 mg t.i.d. und wurde daher in den weiteren Studien nicht mehr aufgenommen. Unter der Famciclovir-Dosis 125 mg schien die Wirkung auf einige der Endpunkte geringer zu sein unter als den höheren Dosierungen. Diesbezüglich stimmten die beiden entsprechenden Studien überein. Auch bezüglich der Entwicklung neuer Effloreszenzen nach dem Beginn der virustatischen Therapie bei Patienten mit Primärinfektionen schien die Dosis von 125 mg Famciclovir den höheren Dosierungen unterlegen zu sein. Da die Erstinfektion in der Regel schwerer verläuft als Rezidivepisoden (*Sacks* 1995), erscheint dem CHMP eine Anfangsdosis von 125 mg Famciclovir weniger sinnvoll als eine höhere Dosis. Zwischen den Dosierungen 250 mg und 500 mg Famciclovir wurden keine Unterschiede bezüglich der Wirksamkeitsparameter festgestellt. Alle Famciclovir-Dosierungen wurden gut vertragen und es gab keine Unterschiede bezüglich der Art oder Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den unterschiedlichen Dosierungen. Daher wurde eine Dosis von 250 mg Famciclovir als die niedrigste wirksame Dosis zur Behandlung der ersten Episode eines Genitalherpes ausgewählt.

AKUTBEHANDLUNG UND SUPPRESSIONSBEHANDLUNG VON HERPES-REZIDIVEN

Bezüglich der Akutbehandlung wurden zwischen den einzelnen MS keine Diskrepanzen festgestellt und die Dosierung 125 mg b.i.d. über fünf Tage wurde daher als akzeptable Dosierung für diese Indikation angesehen.

Bei der Suppressionstherapie steht die Dosierung 250 mg b.i.d. im Einklang mit den bestehenden Leitlinien. In den zwei zulassungsvorbereitenden Studien wurden drei Regime geprüft: 125 mg t.i.d., 250 mg b.i.d. und 500 mg t.i.d. Alle Regime waren Placebo bezüglich der beiden primären Endpunkte – die als relevant erachtet wurden – überlegen. Bezüglich der Studien 033 und 049 stellte der CHMP fest, dass es keine Dosisabhängigkeit der Wirkung gab.

Der CHMP stellte fest, dass bei immunkompetenten Patienten für die Akutbehandlung eines Genitalherpes-Rezidivs eine geringere Tagesdosis (125 mg b.i.d.) empfohlen wird als für die Suppressionsbehandlung (250 mg b.i.d.). Die Dosierungen für die Akut- bzw. Suppressionsbehandlung bei Genitalherpes-Rezidiven bei immunkompetenten Patienten wurden anhand der folgenden Bestätigungsstudien ausgewählt, in denen mehrere Dosierungen placebokontrolliert geprüft worden waren.

Zwei Studien (035 and 036) wurden vorgelegt, in denen drei Dosierungen (125 mg, 250 mg und 500 mg b.i.d. über fünf Tage) zur Akutbehandlung von Herpes-genitalis-Rezidiven bei immunkompetenten Patienten geprüft worden waren. Alle drei Dosierungen waren signifikant wirksamer als Placebo bezüglich der Zeitdauer bis zur Abheilung der Läsionen, zum Abklingen der Beschwerden und zum Ende der Virusausscheidung. Zwischen den drei Verum-Dosierungen wurden keine Wirksamkeitsunterschiede festgestellt. Insgesamt gab es keine Unterschiede bezüglich der Art, Häufigkeit oder Schwere der Nebenwirkungen zwischen den drei Verum-Dosierungen und Placebo. Daher wurde die Dosis von 125 mg b.i.d. als die geringste wirksame Dosis festgelegt.

Auch das Dosisschema für die Suppression von Herpes-genitalis-Rezidiven bei immunkompetenten Patienten war Gegenstand dreier Studien. Eine Dosisfindungsstudie (024) ergab, dass sowohl 125 mg b.i.d. als auch 250 mg b.i.d. signifikant besser wirkten als Placebo, die Dosis 250 mg b.i.d. jedoch – gemessen an der Zeitdauer des ersten klinisch bestätigten Genitalherpes-Rezidivs – den stärksten suppressiven Effekt hatte.

Es erscheint paradox, dass für die Prävention eines Genitalherpes-Rezidivs eine höhere Dosierung empfohlen wird als für die Therapie, wenn es dann doch zu einem solchen Rezidiv kommt. Aber bezüglich des zentralen Studienendpunkts, der Zeitdauer bis zum klinisch bestätigten Auftreten eines Rezidivs, war die Dosierung 250 mg b.i.d. der Dosierung 125 mg b.i.d. eben überlegen.

In den Zulassungsvorbereitenden Studien 033 und 049 wurde die Dosierung 250 mg b.i.d. neben den Dosierungen 125 mg t.i.d. und 250 mg t.i.d. geprüft. Alle Regime zeigten Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo und waren – gemessen an der Zeitdauer bis zum ersten klinisch bestätigten Rezidiv und am Prozentsatz der Patienten, die nach 6 Monaten frei von virologisch bestätigten Läsionen waren – untereinander vergleichbar.

Auf der Grundlage dieser drei Studien wurde die Dosis 250 mg b.i.d. zur Suppression des Herpes genitalis ausgewählt, da diese Dosierung den Regimen mit einmal-täglicher Gabe und mit 125 mg b.i.d. in Studie 024 überlegen war, in allen drei Studien Wirksamkeit zeigte und es demgegenüber in den Studien 033 und 049 keinen eindeutigen Vorteil eines t.i.d.-Regimes gab.

Nach Auffassung des CHMP werden Wirksamkeit und Sicherheit der beiden ausgewählten Dosierungen – 125 mg b.i.d. zur Rezidivbehandlung und 250 mg b.i.d. für die Suppressionstherapie bei Herpes genitalis – durch die verfügbaren Daten gestützt.

IMMUNGESCHWÄCHTE ERWACHSENE

AKUTBEHANDLUNG EINES HERPES-REZIDIVS

Famvir ist indiziert zur Akutbehandlung von Rezidiven einer Herpes-simplex-Infektion bei HIV-Patienten. Das hierfür empfohlene Dosisschema ist zweimal täglich 500 mg über sieben Tage. Der CHMP befürwortete die Beschränkung auf Rezidive eines Herpes genitalis bei HIV-Patienten, denn dies entspricht den Ergebnissen der relevanten klinischen Studie (083).

Eine gemeinsame Betrachtung der Studien 102 und 195 zeigt, dass der Nutzen von Famciclovir zur Prävention von HSV-Rezidiven bei immunkompetenten Patienten auch bei HIV-Patienten besteht. In Studie 102 blieben 83 % der mit Famciclovir behandelten HIV-Patienten, aber nur 42 % der Patienten, die Placebo erhielten, frei von Rezidiven. Im Verlauf der 4-monatigen Studie 195 blieben 90 % der HIV-Patienten frei von klinisch diagnostizierten Rezidiven. Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind dem sehr ähnlich, was (Mertz et al. 1997) von einer 4-monatigen Studie an immunkompetenten Patienten berichteten, die unter Famciclovir zu 90 %, unter Placebo aber nur zu 48 % frei von virologisch bestätigten Genitalherpes-Episoden blieben. Zwar waren sowohl Studie 102 als auch Studie 195 von der Patientenzahl und dem Patientenspektrum her klein, aber die Ergebnisse zur Suppression von Virusrezidiven stimmten überein und galten für Patienten mit CD4⁺-Zellzahlen unter und über 200 Zellen/mm³. Die Dauer der Verum-Behandlung betrug nur 8 Wochen. Obwohl es sich um eine unkontrollierte Studie handelte, lieferte Studie 195 doch Daten zu weiteren Endpunkten (virologische/klinische Rezidive), die die suppressive Wirkung bestätigen.

Die Zulassungsvorbereitende Studie zu dieser Indikation und Patientengruppe (083) wies einige Schwächen auf, die in ihrer Gesamtheit eine zuverlässige Schlussfolgerung bezüglich der Nichtunterlegenheit von Famciclovir 500 mg b.i.d. gegenüber 5 × 400 mg Aciclovir verhinderten. Es wurde jedoch anerkannt, dass dieses Regime in den meisten EU-MS zugelassen ist. In einem Artikel von (Strick et al 2006) werden die Vorteile einer Suppressionsbehandlung im Vergleich zur Akuttherapie von HSV-Episoden bei HIV-Patienten diskutiert. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Famciclovir 500 mg b.i.d. wirksam und sicher für die Suppression rezidivierender HSV-Schübe bei HIV-Patienten ist. Der CHMP bestätigte daher die Dosierung 500 mg b.i.d. über sieben Tage als zugelassene Dosierung für diese Indikation.

SUPPRESSION VON HERPES-REZIDIVEN

Das Regime 500 mg b.i.d. wird von einigen Leitlinien empfohlen und ist auch das einzige Regime, das in Studien untersucht wurde. In Studie 102 wurde Famciclovir 500 mg b.i.d. mit Placebo verglichen. Das zugelassene Dosisschema für die Akutbehandlung wie auch die Suppressionstherapie des rezidivierenden Herpes genitalis bei HIV-Patienten ist ebenfalls 500 mg b.i.d. Die empfohlene Dosis ist damit für HIV-Patienten höher als für immunkompetente Patienten, denn die klinische Erfahrung und die übliche Verordnungspraxis deuten darauf hin, dass bei HIV-Patienten höhere Virustatika-

Dosen für eine adäquate Virussuppression erforderlich sind. Zudem erwies sich Famciclovir in der Dosierung 500 mg b.i.d. in klinischen Studien als sicher und gut verträglich für diese Patientengruppe. Die Dosierungsempfehlung wurde daher vom CHMP bestätigt.

Spezifische Patientengruppen

Die für niereninsuffiziente Patienten, Hämodialyse-Patienten, Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen und ältere Patienten vorgeschlagenen Dosisempfehlungen wurden vom CHMP bestätigt.

Famvir wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da für diese Patientengruppe keine Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten erhoben wurden.

Überlegungen zur Dosis 750 mg

Der CHMP stellte die empfohlenen Dosen für die verschiedenen, oben aufgeführten Dosierungsempfehlungen zusammen. Nach Auswertung der vorgelegten Daten liegt die höchste anzuwendende Dosis bei 500 mg Famciclovir. Somit wird die Tablettenstärke 750 mg als obsolet angesehen und der CHMP empfiehlt die Rücknahme dieser Stärke in den MS, wo diese zugelassen ist. Innerhalb des EWR sind dies derzeit nur Irland, das Vereinigte Königreich und Spanien.

Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen

Dieser Abschnitt wurde dahingehend aktualisiert, dass die nicht in Studien untersuchten Patientengruppen gestrichen wurden, denn diese sollten in Abschnitt 4.4 aufgeführt werden. Famvir darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder gegen Penciclovir.

Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieser Abschnitt wurde dahingehend aktualisiert, dass hier die Anwendung bei besonderen Patientengruppen erwähnt wird, die bisher in Abschnitt 4.3 enthalten war. Eine weitere Revision betrifft den Warnhinweis, dass die Virusausscheidung durch die Anwendung von Virustatika zwar vermindert wird, ein Übertragungsrisiko aber theoretisch immer noch besteht und die Patienten somit auf Geschlechtsverkehr verzichten sollten. Die Aufnahme dieses Warnhinweises wird durch eine aktuelle Veröffentlichung von *Money B et al.* gestützt und wurde daher vom CHMP befürwortet.

Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt. Famciclovir wird jedoch *in vivo* rasch zu Penciclovir umgewandelt und dieses wird vorwiegend durch renale Sekretion aus dem Plasma eliminiert. Durch Probenecid – einen bekannten Inhibitor des Transportsystems für organische Säuren oder Arzneimittel, die in relevantem Ausmaß mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden – könnte die renale Ausscheidung von Penciclovir aufgrund einer Hemmung oder Verdrängung in den Nierentubuli beeinflusst werden. In der Literatur gibt es Hinweise, dass die Elimination von Substanzen, die strukturell mit Penciclovir verwandt sind, durch Probenecid beeinflusst wird. Daher kann eine Wechselwirkung zwischen Famciclovir/Penciclovir und Probenecid nicht ausgeschlossen werden. Analog zu den oben genannten Literaturberichten wurde angenommen, dass Probenecid die Penciclovir-AUC um annähernd 50 % vergrößern könnte. Der CHMP sprach sich dafür aus, dass Patienten unter Behandlung mit Famciclovir 500 mg t.i.d. und Probenecid auf Zeichen einer Arzneimitteltoxizität überwacht werden sollten. Darüber hinaus wurde auch der Auffassung zugestimmt, dass eine Dosisreduktion auf 250 mg t.i.d. die beste Option darstellt, falls relevante toxische Wirkungen auftreten. Der Wortlaut der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde entsprechend aktualisiert.

Der Abschnitt wurde außerdem bezüglich möglicher Wechselwirkungen durch die Beteiligung der Aldehydoxidase aktualisiert. Die Umwandlung von Famciclovir zu Penciclovir *in vivo* beinhaltet zwei Schritte: die Deacetylierung von Famciclovir zu 6-Desoxypenciclovir und die Oxidation von 6-Desoxypenciclovir zu Penciclovir. Die Deacetylierung wird durch das Enzym Aldehydoxidase

katalysiert. Über die Hemmung der hepatischen Aldehydoxidase beim Menschen wurden kürzlich zwei *In-vitro*-Untersuchungen veröffentlicht (Obach 2004; Obach et al. 2004); der stärkste in diesen Studien identifizierte Inhibitor war Raloxifen.

Abschnitt 4.6: Schwangerschaft und Stillzeit

Dieser Abschnitt wurde entsprechend den Angaben in Abschnitt 5.3 insbesondere bezüglich der männlichen Fertilität aktualisiert. Die Studienergebnisse zeigen insbesondere keinerlei Auswirkungen auf die Spermienzahl oder -konzentration. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die bei Tieren beobachteten hodentoxischen Wirkungen bei Patienten nicht gesehen werden. Im Gegensatz zum toxikologischen Befund einer Hodentoxizität von Famciclovir in Dosen von 150 mg/kg und mehr bei Ratten, Mäusen und Hunden zeigen die klinischen Studien eindeutig, dass Famciclovir in der therapeutischen Dosierung von 250 mg b.i.d. (etwa 6 mg/kg) die Spermatogenese und Samenqualität beim Menschen nicht beeinflusst. Auch bei Dauertherapie des rezidivierenden Genitalherpes mit Famciclovir in einer Dosis von 250 mg b.i.d. über 52 Wochen ergaben sich bei Männern eine gute Verträglichkeit und ein Sicherheitsprofil, das dem von Placebo vergleichbar war.

Auch wenn sich nach Langzeittherapie mit Famciclovir 250 mg b.i.d. keine einheitlichen Veränderungen der Spermienparameter zeigten, kann doch nicht ausgeschlossen werden, dass eine hoch dosierte Kurzzeitbehandlung (z. B. mit 500 mg t.i.d.) die männliche Fertilität beim Menschen beeinträchtigen kann. Abschnitt 4.6 wurde entsprechend aktualisiert.

Abschnitt 4.7: Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Patienten, bei denen bestimmte Nebenwirkungen auftreten, sollten jedoch nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungs- und Häufigkeitsangaben in diesem Abschnitt wurden auf der Grundlage einer integralen Sicherheitsbewertung der im Rahmen der klinischen Studien und bisherigen Nachzulassungserfahrungen beobachteten Nebenwirkungen aktualisiert.

Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften

Eine Auswertung der aktuellen Daten zur viralen Famciclovir-Resistenz wurde durchgesehen und in diesen Abschnitt einbezogen. Trotz der starken Zunahme des Einsatzes von Virustatika gibt es keinerlei Anzeichen für eine Resistenzzunahme. Diese Beobachtung erklärt sich teilweise dadurch, dass HSV zu einer lebenslangen latenten Infektion führen kann und dass die überwiegende Mehrheit der bisher gefundenen und untersuchten resistenten HSV-Isolate sich durch eine geringere Pathogenität im Vergleich zum Wildtyp auszeichnet. Dieser Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde daher so überarbeitet, dass er dem aktuellen Wissensstand zur Virusresistenz entspricht.

Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften

Dieser Abschnitt wurde insbesondere in Bezug auf spezifische Patientengruppen wie die älteren Menschen überprüft. Vergleiche zwischen verschiedenen Studien zeigen, dass bei älteren Probanden (65–79 Jahre) die mittlere Penciclovir-AUC etwa 30 % größer und die renale Penciclovir-Clearance etwa 20 % geringer ist als bei jüngeren. Dieser Unterschied kann teilweise durch die unterschiedliche Nierenfunktion der beiden Altersgruppen bedingt sein. Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters wird nicht empfohlen, sofern keine Nierenfunktionseinschränkung vorliegt.

Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Angabe zur Reversibilität der degenerativen Veränderungen im Hodenepithel wurde aktualisiert. Die Aussage, dass testikuläre Veränderungen weitgehend reversibel sind, wird durch die Beobachtungen aus den Studien zur chronischen Toxizität gestützt, in denen sich die testikulären Veränderungen nach 12-wöchiger Erholungsphase weitgehend und nach kürzeren Erholungsphasen teilweise zurückgebildet hatten.

Der CHMP erachtete die Antwort des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht als vollständig zufriedenstellend, befürwortete jedoch den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der sich zu einer gezielten Überwachung und Meldung von malignen Erkrankungen im Rahmen der zukünftigen PSUR verpflichtete.

Packungsbeilage

Die Packungsbeilage wurde entsprechend den bei der Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen aktualisiert.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

Basierend auf der Bewertung der Vorschläge und Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Diskussionen innerhalb des Ausschusses nahm der CHMP harmonisierte Fassungen der Arzneimittelinformationstexte für die verschiedenen Handelsformen von Famvir an und berücksichtigte dabei auch die Darreichungsformen. Insbesondere wurden die Indikationen und dazugehörigen Dosierungsempfehlungen harmonisiert. Den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erfüllenden Verpflichtungen wurde zugestimmt. Unter diesen Voraussetzungen sind nach Auffassung des CHMP die Nutzen/Risiko-Bilanz von Famvir positiv und die harmonisierten Arzneimittelinformationstexte genehmigungsfähig.

In Erwägung nachstehender Gründe

- Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.

- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Texte für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussionen innerhalb des Ausschusses bewertet –

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Famvir und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I). Die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind in Anhang III enthalten. Der CHMP empfiehlt darüber hinaus den Widerruf der 750-mg-Filmtabletten von Famvir und damit verbundenen Bezeichnungen.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 125 mg Filmtabletten
Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 250 mg Filmtabletten
Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 500 mg Filmtabletten
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[Ist national auszufüllen]

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

[Ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV) – Herpes zoster

Famvir ist angezeigt

- zur Behandlung von Herpes zoster und Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)
- zur Behandlung von Herpes zoster bei immunsupprimierten Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)

Infektionen mit dem Herpes-simplex-Virus (HSV) – Herpes genitalis

Famvir ist angezeigt

- zur Behandlung von erstmalig auftretendem und von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen
- zur Behandlung von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen
- zur Suppressionsbehandlung von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten und immunsupprimierten Erwachsenen

Es wurden keine klinischen Studien bei immunsupprimierten Patienten mit einer HSV-Infektion durchgeführt, deren Immunschwäche eine andere Ursache als eine HIV-Infektion hatte (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen

500 mg dreimal täglich, sieben Tage lang.

Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose eines Herpes zoster eingeleitet werden.

Herpes zoster bei immunsupprimierten Erwachsenen

500 mg dreimal täglich, zehn Tage lang.

Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose eines Herpes zoster eingeleitet werden.

Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen

Erstmalig auftretender Herpes genitalis: 250 mg dreimal täglich, fünf Tage lang. Es wird empfohlen, mit der Behandlung möglichst bald nach Diagnose des Herpes genitalis zu beginnen.

Episodische Behandlung von rezidivierendem Herpes genitalis: 125 mg zweimal täglich, fünf Tage lang. Es wird empfohlen, mit der Behandlung möglichst bald nach dem ersten Auftreten von Prodromalsymptomen (z. B. Kribbeln, Juckreiz, Brennen, Schmerzen) oder Läsionen zu beginnen.

Rezidivierender Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen

Episodische Behandlung eines rezidivierenden Herpes genitalis: 500 mg zweimal täglich, sieben Tage lang. Es wird empfohlen, mit der Behandlung möglichst bald nach dem ersten Auftreten von Prodromalsymptomen (z. B. Kribbeln, Juckreiz, Brennen, Schmerzen) oder Läsionen zu beginnen.

Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen

250 mg zweimal täglich. Die Suppressionsbehandlung sollte nach maximal 12-monatiger kontinuierlicher antiviraler Therapie abgesetzt werden, um Häufigkeit und Schwere der Rezidive erneut zu beurteilen. Diese Neubeurteilung sollte sich mindestens über zwei Rezidive erstrecken. Bei Patienten mit fortbestehender klinisch bedeutsamer Erkrankung kann die Suppressionsbehandlung wiederaufgenommen werden.

Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen

500 mg zweimal täglich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da eine eingeschränkte Nierenfunktion (bestimmt anhand der Kreatinin-Clearance) mit einer verringerten Clearance von Penciclovir einhergeht, ist die Dosierung bei dieser Patientengruppe besonders sorgsam zu wählen. Die Dosierungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Dosierungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Anwendungsgebiet und nominale Dosierung	Kreatinin-Clearance [ml/min]	Angepasste Dosierung
Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen		
500 mg dreimal täglich 7 Tage lang	≥ 60	500 mg dreimal täglich 7 Tage lang
	40 bis 59	500 mg zweimal täglich 7 Tage lang
	20 bis 39	500 mg einmal täglich 7 Tage lang
	< 20	250 mg einmal täglich 7 Tage lang
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 7 Tagen
Herpes zoster bei immunsupprimierten Erwachsenen		
500 mg dreimal täglich 10 Tage lang	≥ 60	500 mg dreimal täglich 10 Tage lang
	40 bis 59	500 mg zweimal täglich 10 Tage lang
	20 bis 39	500 mg einmal täglich 10 Tage lang
	< 20	250 mg einmal täglich 10 Tage lang
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 10 Tagen
Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen – erstmals auftretender Herpes genitalis		
250 mg dreimal täglich 5 Tage lang	≥ 40	250 mg dreimal täglich 5 Tage lang
	20 bis 39	250 mg zweimal täglich 5 Tage lang
	< 20	250 mg einmal täglich 5 Tage lang
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 5 Tagen
Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen – episodische Behandlung von rezidivierendem Herpes genitalis		
125 mg zweimal täglich 5 Tage lang	≥ 20	125 mg zweimal täglich 5 Tage lang
	< 20	125 mg einmal täglich 5 Tage lang
	Hämodialysepatienten	125 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 5 Tagen
Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen – episodische Behandlung eines rezidivierenden Herpes genitalis		
500 mg zweimal täglich 7 Tage lang	≥ 40	500 mg zweimal täglich 7 Tage lang
	20 bis 39	500 mg einmal täglich 7 Tage lang
	< 20	250 mg einmal täglich 7 Tage lang

	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 7 Tagen
Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen		
250 mg zweimal täglich	≥ 40	250 mg zweimal täglich
	20 bis 39	125 mg zweimal täglich
	< 20	125 mg einmal täglich
	Hämodialysepatienten	125 mg nach jeder Dialyse
Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen		
500 mg zweimal täglich	≥ 40	500 mg zweimal täglich
	20 bis 39	500 mg einmal täglich
	< 20	250 mg einmal täglich
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Hämodialyse

Da bei einer vierstündigen Hämodialyse die Plasmakonzentration von Penciclovir um bis zu 75% reduziert wurde, ist Famciclovir unmittelbar nach der Dialyse einzunehmen. Die empfohlenen Dosierungen für Hämodialysepatienten sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Zur Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Sofern keine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Famvir wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Famvir kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Penciclovir.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Famciclovir nicht untersucht worden. Die Umwandlung von Famciclovir in dessen aktiven Metaboliten Penciclovir kann bei diesen Patienten

gehemmt sein, was zu niedrigeren Penciclovir-Plasmakonzentrationen führt, sodass die Wirksamkeit von Famciclovir vermindert sein kann.

Behandlung von Herpes zoster

Das klinische Ansprechen sollte engmaschig überwacht werden, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten. Wenn das Ansprechen auf die orale Therapie als unzureichend angesehen wird, ist eine intravenöse antivirale Behandlung in Betracht zu ziehen.

Patienten mit komplizierten Herpes-zoster-Infektionen, d. h. solche mit Beteiligung innerer Organe, mit disseminiertem Zoster, motorischen Neuropathien, Enzephalitis oder zerebrovaskulären Komplikationen, sollten eine intravenöse antivirale Behandlung erhalten.

Immunsupprimierte Patienten mit Zoster ophthalmicus und Patienten mit hohem Risiko für eine Dissemination und Beteiligung innerer Organe sollten ebenfalls eine intravenöse antivirale Behandlung erhalten.

Übertragung von Herpes genitalis

Die Patienten sind dazu anzuhalten, trotz einer antiviralen Therapie keinen Geschlechtsverkehr zu haben, solange Symptome bestehen. Während der antiviralen Suppressionstherapie ist die Virusausscheidung erheblich reduziert. Dennoch ist auch dann eine Übertragung noch möglich. Neben der Behandlung mit Famciclovir sollten die Patienten daher mit geeigneten Maßnahmen für geschützten Geschlechtsverkehr („Safer Sex“) sorgen.

Sonstiges

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Famciclovir

Es wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen festgestellt.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann durch kompetitive Hemmung der Elimination zu erhöhten Plasmaspiegeln von Penciclovir, dem aktiven Metaboliten von Famciclovir, führen.

Patienten, die Famciclovir in einer Dosierung von 500 mg dreimal täglich zusammen mit Probenecid erhalten, sind daher auf Toxizität hin zu überwachen. Falls Patienten unter starkem Schwindel, Somnolenz, Verwirrtheit oder anderen zentralnervösen Störungen leiden, ist eine Dosisreduktion auf 250 mg Famciclovir dreimal täglich in Betracht zu ziehen.

Die Umwandlung von Famciclovir zu dessen aktivem Metaboliten Penciclovir ist auf die Gegenwart von Aldehydoxidase angewiesen. Raloxifen ist ein sehr potenter Inhibitor dieses Enzyms *in vitro*. Die gleichzeitige Anwendung von Raloxifen könnte die Bildung von Penciclovir und damit die Wirksamkeit von Famciclovir beeinträchtigen. Wenn Raloxifen zusammen mit Famciclovir gegeben wird, sollte die klinische Wirksamkeit der antiviralen Therapie überwacht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten (aus weniger als 300 Schwangerschaften) für die Anwendung von Famciclovir bei Schwangeren vor. Auf Grundlage dieser begrenzten Informationen hat die kumulative Analyse sowohl prospektiv als auch retrospektiv erfasster Schwangerschaften keine Hinweise darauf ergeben, dass das Arzneimittel spezifische fetale Schädigungen oder angeborene Fehlbildungen verursachen könnte. Tierexperimentelle Studien haben keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen von Famciclovir oder dessen aktivem Metaboliten Penciclovir gezeigt. Famciclovir darf während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Famciclovir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Tierexperimentelle Studien haben ein Übertreten von Penciclovir in die Milch gezeigt. Wenn eine Behandlung mit Famciclovir aufgrund des Zustandes der Frau erforderlich ist, kann eine Beendigung des Stillens erwogen werden.

Fertilität

Klinische Daten lassen keinen Einfluss von Famciclovir auf die männliche Fertilität nach oraler Langzeitbehandlung in einer Dosierung von 250 mg zweimal täglich erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Famvir Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder andere Störungen des zentralen Nervensystems auftreten, sollten jedoch weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien traten Kopfschmerzen und Übelkeit auf, in der Regel von geringem bis mittlerem Schweregrad und in vergleichbarer Häufigkeit wie bei den Patienten, die Placebo erhielten. Alle weiteren Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung festgestellt.

In placebo- (n=657) und verumkontrollierten Studien (n=930) erhielten insgesamt 1.587 Patienten Famciclovir in den empfohlenen Dosierungen. Diese klinischen Studien wurden retrospektiv ausgewertet, um für alle unten aufgeführten Nebenwirkungen eine Häufigkeitskategorie zu ermitteln. Für die in diesen Studien nicht beobachteten Nebenwirkungen wird erwartet, dass die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls 3/X (auf Grundlage der „Dreierregel“) nicht übersteigt, wobei X für die Gesamtfallzahl (n=1.587) steht.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 2) sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens in folgende Kategorien eingeteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 2 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten:	Thrombozytopenie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Verwirrtheit
Selten:	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Anomale Leberfunktionswerte
Selten:	Cholestatischer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Ausschlag, Juckreiz
Gelegentlich:	Urtikaria, schwerwiegende Hautreaktionen* (z. B. Erythema

multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)

* In klinischen Studien nicht berichtet; Kategorie basiert auf der „Dreierregel“

Die in den Studien an immunsupprimierten Patienten beobachteten Nebenwirkungen waren insgesamt vergleichbar mit denen in der immunkompetenten Population. Übelkeit, Erbrechen und anomale Leberfunktionswerte wurden häufiger berichtet, besonders bei höheren Dosierungen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung mit Famciclovir liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Im Falle einer Überdosierung ist nach Bedarf supportiv und symptomatisch zu behandeln. In seltenen Fällen ist akutes Nierenversagen bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung gemeldet worden, bei denen die Dosierung nicht der reduzierten Nierenfunktion entsprechend angepasst worden war. Penciclovir ist dialysierbar; der Plasmaspiegel ist nach einer vierstündigen Hämodialyse um rund 75% verringert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: JO5AB09

Wirkmechanismus

Famciclovir ist die oral einzunehmende Vorstufe von Penciclovir. Famciclovir wird *in vivo* rasch in Penciclovir umgewandelt, das *in vitro* gegen Herpes-simplex-Viren (HSV Typ 1 und 2), Varicella-Zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus und Zytomegalie-Virus aktiv ist.

Die antivirale Wirkung von oral verabreichtem Famciclovir ist in mehreren Tiermodellen nachgewiesen: Die Wirkung beruht auf der Umwandlung zu Penciclovir *in vivo*. In virusinfizierten Zellen phosphoryliert die virale Thymidinkinase (TK) Penciclovir zu einem Monophosphat, das wiederum durch zelluläre Kinasen zu Penciclovir-Triphosphat umgewandelt wird. Dieses Triphosphat persistiert länger als 12 Stunden in der infizierten Zelle und hemmt die Verlängerung der viralen DNA-Kette durch kompetitive Hemmung des Einbaus von Desoxyguanosintriphosphat in die wachsende virale DNA, sodass die Replikation der Virus-DNA zum Stillstand kommt. In nicht infizierten Zellen, die mit Penciclovir behandelt werden, ist Penciclovir-Triphosphat dagegen kaum nachweisbar. Die Gefahr der Toxizität für Säugetier-Wirtszellen ist daher gering, und es ist unwahrscheinlich, dass Penciclovir in therapeutischen Konzentrationen Auswirkungen auf nicht infizierte Zellen hat.

Resistenz

Wie bei Aciclovir besteht die häufigste Form der Resistenzbildung von HSV-Stämmen in einer ungenügenden Produktion des Thymidinkinase-Enzyms. In diesen Fällen ist generell eine Kreuzresistenz gegen Penciclovir und Aciclovir zu erwarten.

Ergebnisse von 11 weltweit durchgeführten klinischen Studien mit Penciclovir (topische oder intravenöse Formulierungen) oder Famciclovir an immunkompetenten oder immunsupprimierten Patienten, einschließlich Studien mit einer bis zu 12-monatigen Behandlung mit Famciclovir, ergaben insgesamt nur eine geringe Anzahl von Penciclovir-resistenten Isolaten: 0,2% (2/913) bei immunkompetenten und 2,1% (6/288) bei immunsupprimierten Patienten. Die resistenten Isolate wurden meist zu Beginn der Behandlung oder in einer Placebogruppe gefunden. Während oder nach der Behandlung mit Famciclovir oder Penciclovir traten lediglich bei zwei immunsupprimierten Patienten Resistenzen auf.

Klinische Wirksamkeit

In placebo- und verumkontrollierten Studien sowohl mit immunkompetenten als auch immunsupprimierten Patienten mit unkompliziertem Herpes zoster hat sich Famciclovir hinsichtlich des Abheilens der Läsionen als wirksam erwiesen. In einer verumkontrollierten klinischen Studie hat sich Famciclovir in der Behandlung von Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Patienten als wirksam erwiesen.

Die Wirksamkeit von Famciclovir bei immunkompetenten Patienten mit erstmalig auftretendem Herpes genitalis wurde in drei verumkontrollierten Studien gezeigt. Zwei placebokontrollierte Studien mit immunkompetenten und eine verumkontrollierte Studie mit HIV-infizierten Patienten mit rezidivierendem Herpes genitalis haben gezeigt, dass Famciclovir wirksam war.

Zwei placebokontrollierte, 12-monatige Studien an immunkompetenten Patienten mit rezidivierendem Herpes genitalis haben eine signifikante Verminderung der Rezidive bei mit Famciclovir behandelten Patienten gegenüber Placebo gezeigt. Placebokontrollierte und unkontrollierte Studien von bis zu 16 Wochen Dauer haben gezeigt, dass Famciclovir in der Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei HIV-infizierten Patienten wirksam war; in der placebokontrollierten Studie führte Famciclovir zu einer signifikanten Verminderung des Anteils von Tagen mit symptomatischer und asymptomatischer HSV-Ausscheidung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Resorption

Famciclovir ist die orale Vorstufe der antiviral wirksamen Verbindung Penciclovir. Famciclovir wird nach oraler Anwendung rasch und weitgehend resorbiert und in Penciclovir umgewandelt. Die Bioverfügbarkeit von Penciclovir nach oraler Einnahme von Famciclovir betrug 77%. Nach Einnahme oraler Dosen von 125 mg, 250 mg, 500 mg und 750 mg Famciclovir wurden mittlere Penciclovir-Maximalspiegel im Plasma von 0,8 Mikrogramm/ml, 1,6 Mikrogramm/ml, 3,3 Mikrogramm/ml bzw. 5,1 Mikrogramm/ml gemessen, die im Mittel 45 Minuten nach Einnahme der Dosis erreicht wurden.

Die Plasmaspiegel-Zeit-Kurven von Penciclovir verlaufen nach einmaliger und wiederholter (dreimal und zweimal täglicher) Anwendung ähnlich, was darauf hindeutet, dass nach wiederholter Gabe von Famciclovir keine Akkumulation von Penciclovir stattfindet.

Das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit (AUC) von Penciclovir aus oral eingenommenem Famciclovir wird durch die Aufnahme von Nahrung nicht beeinflusst.

Verteilung

Penciclovir und seine 6-Desoxy-Vorstufe binden nur geringfügig (<20%) an Plasmaproteine.

Metabolismus und Elimination

Famciclovir wird vorwiegend als Penciclovir und dessen 6-Desoxy-Vorstufe mit dem Urin eliminiert. Es wurde kein unverändertes Famciclovir im Urin gefunden. Die renale Elimination von Penciclovir erfolgt zum Teil durch tubuläre Sekretion.

Die terminale Halbwertszeit von Penciclovir im Plasma betrug sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Gabe von Famciclovir ungefähr 2 Stunden.

Präklinische Studien ergaben keine Hinweise auf eine Induktion von Zytochrom-P-450-Enzymen und auf eine Hemmung von CYP3A4.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Herpes-zoster-Infektion

Eine komplikationslose Herpes-zoster-Infektion verändert die Pharmakokinetik von Penciclovir nach oraler Einnahme von Famciclovir nicht signifikant. Die terminale Plasmahalbwertszeit von Penciclovir

bei Patienten mit Herpes zoster betrug nach einmaliger und wiederholter Einnahme von Famciclovir 2,8 Stunden bzw. 2,7 Stunden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Plasma-Clearance, renale Clearance und Plasma-Eliminationskonstante von Penciclovir nehmen bei einer Einschränkung der Nierenfunktion linear ab, sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Einnahme. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Leberfunktion beeinflusste das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit von Penciclovir nach Einnahme von Famciclovir nicht. Bei Patienten mit gering- bis mittelgradigen Leberfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die Pharmakokinetik von Penciclovir nicht untersucht worden. Die Umwandlung von Famciclovir zum aktiven Metaboliten Penciclovir könnte bei diesen Patienten beeinträchtigt sein, was zu niedrigeren Konzentrationen von Penciclovir im Plasma und damit zu einer Abschwächung der Wirksamkeit von Famciclovir führen könnte.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Studienübergreifende Vergleiche ergaben, dass bei älteren Probanden (65-79 Jahre) die mittlere AUC von Penciclovir nach Einnahme von Famciclovir ungefähr 30% höher und die renale Clearance von Penciclovir etwa 20% niedriger lag als bei jüngeren Probanden. Zum Teil ist diese Differenz möglicherweise auf die unterschiedliche Nierenfunktion bei den beiden Altersgruppen zurückzuführen. Eine altersabhängige Dosisanpassung wird nicht empfohlen, außer bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Geringfügige Unterschiede der renalen Clearance von Penciclovir zwischen Frauen und Männern sind beobachtet worden und werden auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Nierenfunktion zurückgeführt. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Gentoxizität

Umfassende *In-vivo*- und *In-vitro*-Tests zum Nachweis von Genmutationen, Chromosomenaberrationen und DNA-Reparatur ergaben keine Hinweise auf ein gentoxisches Potenzial von Famciclovir. Für Penciclovir ist – wie auch für andere Substanzen dieser Wirkstoffklasse – nachgewiesen worden, dass es chromosomale Schäden verursacht, jedoch weder Genmutationen in bakteriellen oder Säuger-Zellsystemen noch erhöhte DNA-Reparaturaktivität *in vitro* auslöst.

Kanzerogenität

Bei weiblichen Ratten wurde unter hohen Dosen eine erhöhte Häufigkeit von Adenokarzinomen der Mamma festgestellt; dies ist ein häufig beobachteter Tumor des Rattenstamms, der in der Studie zum kanzerogenen Potential verwendet wurde. Bei männlichen Ratten sowie bei Mäusen beiderlei Geschlechts wurden keine Auswirkungen auf die Häufigkeit von Neoplasien festgestellt.

Reproduktionstoxizität

Bei männlichen Ratten, die 500 mg/kg/Tag erhielten, wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (einschließlich histopathologischer Veränderungen in den Hoden, Veränderungen der Morphologie der Spermien, verminderter Konzentration und Beweglichkeit der Spermien und verminderter Fertilität). Des Weiteren wurden in den Studien zur allgemeinen Toxizität degenerative

Veränderungen des Hodenepithels festgestellt. Diese waren reversibel und wurden auch mit anderen Substanzen dieser Klasse beobachtet. Tierexperimentelle Studien zeigten keine negativen Auswirkungen auf die weibliche Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[Ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[Ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[Ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[Ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[Ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[Ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[Ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 125 mg Filmtabletten
Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 250 mg Filmtabletten
Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 500 mg Filmtabletten
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Famciclovir

2. WIRKSTOFF(E)

[Ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[Ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
[Ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[Ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[Ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[Ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 125 mg Filmtabletten
Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 250 mg Filmtabletten
Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 500 mg Filmtabletten
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Famciclovir

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 125 mg Filmtabletten

Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 250 mg Filmtabletten

Famvir und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 500 mg Filmtabletten

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Famciclovir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Famvir wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Famvir und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Famvir beachten?
3. Wie ist Famvir einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Famvir aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST FAMVIR UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Famvir ist ein Arzneimittel gegen Viren. Es hält die infizierenden Viren davon ab, sich weiter zu vermehren. Da die Viren sich gleich zu Beginn der Infektion stark vermehren, profitieren Sie von der Behandlung am meisten, wenn Sie Famvir einnehmen, sobald die ersten Symptome auftreten.

Famvir wird zur Behandlung von zwei Arten von Virusinfektionen bei Erwachsenen angewendet:

- Gürtelrose (Herpes zoster), eine virale Infektion, die durch das sogenannte Varicella-Zoster-Virus ausgelöst wird (dasselbe Virus, das auch Windpocken verursacht). Famvir verhindert, dass das Virus sich weiter im Körper ausbreitet, und beschleunigt so den Heilungsprozess.
- Famvir wird außerdem zur Behandlung von Gürtelrose im Bereich der Augen und am Auge selbst (Zoster ophthalmicus) angewendet.
- Genitalherpes. Genitalherpes ist eine Virusinfektion, die durch das Herpes-simplex-Virus Typ 1 oder 2 hervorgerufen wird. Die Ansteckung erfolgt meist durch sexuellen Kontakt. Die Infektion führt zu Bläschen und Brennen oder Jucken im Genitalbereich, was auch schmerzhaft sein kann. Famvir wird zur Behandlung von Genitalherpes-Infektionen bei Erwachsenen angewendet. Bei Patienten, bei denen die Infektion häufiger aufflammt, kann die Einnahme von Famvir helfen, dieses Wiederaufflammen zu verhindern.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON FAMVIR BEACHTEN?

Famvir darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Famciclovir, einen der sonstigen in Abschnitt 6 genannten Bestandteile von Famvir oder gegen Penciclovir sind (die aktive Form von Famciclovir und ein Bestandteil einiger anderer Arzneimittel).

Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie glauben, dass Sie allergisch sein könnten.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Famvir ist erforderlich,

- wenn Sie an Nierenbeschwerden leiden (oder jemals gelitten haben). Ihr Arzt wird Ihnen eventuell eine niedrigere Dosis Famvir verschreiben.
- wenn Ihre körpereigenen Abwehrkräfte geschwächt sind.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von Famvir beginnen.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Famvir wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

Verhinderung der Übertragung von Genitalherpes

Wenn Sie Famvir einnehmen, um Genitalherpes zu behandeln oder zu unterdrücken, oder früher bereits an Genitalherpes gelitten haben, sollten Sie dennoch Safer Sex praktizieren, wozu auch die Verwendung von Kondomen gehört. Dies ist wichtig, um zu verhindern, dass Sie die Infektion an andere weitergeben. Wenn Sie offene Stellen oder Bläschen an den Genitalien haben, sollten Sie auf Geschlechtsverkehr verzichten.

Bei Einnahme von Famvir mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Raloxifen (zur Vorbeugung und Behandlung von Osteoporose)
- Probenecid (zur Behandlung von hohen Harnsäurespiegeln im Blut bei Gicht und zur Erhöhung der Blutspiegel von Antibiotika vom Penicillin-Typ) oder sonstige Arzneimittel, die sich auf die Niere auswirken können.

Bei Einnahme von Famvir zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Famvir mit oder ohne eine Mahlzeit einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie schwanger sind oder eventuell sein könnten, sagen Sie es Ihrem Arzt. Famvir darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche möglichen Gefahren mit der Einnahme von Famvir während der Schwangerschaft verbunden sind.

Wenn Sie derzeit stillen, informieren Sie Ihren Arzt. Famvir darf während der Stillzeit nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken einer Einnahme von Famvir in der Stillzeit besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Famvir kann Schwindel, Schläfrigkeit und Verwirrtheit hervorrufen. **Nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil oder bedienen Sie keine Maschinen**, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, während Sie Famvir einnehmen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Famvir

Famvir 125 mg, 250 mg and 500 mg (länderspezifisch) Tabletten enthalten Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit (z. B. Lactoseunverträglichkeit) leiden.

3. WIE IST FAMVIR EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Famvir immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

- Die tägliche Dosis und die Dauer der Behandlung richten sich danach, welche Art der Virusinfektion Sie haben – siehe unten. Ihr Arzt verschreibt Ihnen die richtige Dosis.
- Um die beste Wirkung zu erzielen, beginnen Sie mit der Behandlung so schnell wie möglich, nachdem die ersten Krankheitszeichen und Symptome aufgetreten sind.
- Vermeiden Sie jeglichen sexuellen Kontakt, solange Sie Symptome von Genitalherpes haben – auch wenn Sie mit der Einnahme von Famvir begonnen haben – weil Sie die Herpesinfektion auf Ihren Partner übertragen könnten.
- Wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben oder jemals hatten, wird Ihr Arzt Ihnen eventuell eine niedrigere Dosis Famvir verschreiben.

Dosierung bei Gürtelrose

Wenn Sie eine normale Immunabwehr haben, wird folgende Dosierung empfohlen:

- eine Tablette zu 500 mg dreimal täglich, sieben Tage lang.

Wenn Sie eine geschwächte Immunabwehr haben, wird folgende Dosierung empfohlen:

- eine Tablette zu 500 mg dreimal täglich, zehn Tage lang.

Dosierung bei Genitalherpes

Die Dosierung ist vom Zustand Ihres Immunsystems und von der Phase der Infektion abhängig.

Wenn Sie eine normale Immunabwehr haben, ist die Dosierung wie folgt:

Die empfohlene Dosierung *beim ersten Ausbruch* ist:

- eine Tablette zu 250 mg dreimal täglich, fünf Tage lang.

Die empfohlene Dosierung zur *Behandlung erneuter Ausbrüche* ist:

- eine Tablette zu 125 mg zweimal täglich, fünf Tage lang.

Die empfohlene Dosierung zur *Vorbeugung erneuter Ausbrüche* ist:

- eine Tablette zu 250 mg zweimal täglich.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Ihre Tabletten einnehmen sollen.

Wenn Sie eine geschwächte Immunabwehr haben, sind die Dosierungen wie folgt:

Die empfohlene Dosierung zur *Behandlung eines akuten Ausbruchs* ist:

- eine Tablette zu 500 mg zweimal täglich, sieben Tage lang.

Die Dosierung zur *Vorbeugung erneuter Ausbrüche* ist:

- eine Tablette zu 500 mg zweimal täglich.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie die Tabletten einnehmen sollen.

Wenn Sie eine größere Menge Famvir eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn eine andere Person versehentlich Ihre Tabletten genommen hat, gehen Sie sofort zu Ihrem Arzt oder ins Krankenhaus, um sich Rat zu holen, und zeigen Sie die Tablettenpackung vor.

Die Einnahme von zu viel Famvir kann die Nieren schädigen. Bei Personen, die bereits Nierenprobleme haben, kann dies in seltenen Fällen zu Nierenversagen führen, wenn ihre Dosis nicht korrekt verringert wird.

Wenn Sie die Einnahme von Famvir vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis Famvir vergessen haben, holen Sie sie nach, sobald es Ihnen auffällt. Nehmen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie jedoch nicht zweimal eine Dosis innerhalb eines Zeitraums von weniger als 1 Stunde ein; lassen Sie in diesem Fall die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Famvir Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Nebenwirkungen, die Famvir hervorruft, sind meist von geringer bis mäßiger Intensität.

Die Häufigkeit möglicher nachfolgend genannter Nebenwirkungen wird in folgende Kategorien eingeteilt:

- sehr häufig (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10)
- häufig (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100)
- gelegentlich (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000)
- selten (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000)
- sehr selten (betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000)

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Famvir sind:

- **Schwere Blasenbildung** auf der Haut oder auf den Schleimhäuten der Lippen, Augen, des Mundes, der Nasenwege oder Genitalien (diese können Anzeichen für eine schwere allergische Hautreaktion sein, Häufigkeit siehe unten).
- **Unerklärliche Blutergüsse**, rötliche oder violette Flecken auf der Haut oder **Nasenbluten** (diese können Anzeichen für eine verringerte Anzahl von Blutplättchen sein, Häufigkeit siehe unten).

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder gehen Sie in die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Sehr häufige Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen

Häufige Nebenwirkungen

- Übelkeit
- Erbrechen
- Schwindel
- Benommenheit
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Leberwerte außerhalb des normalen Bereichs

Gelegentliche Nebenwirkungen

- Verwirrtheit
- Schwere Hautreaktionen

Seltene Nebenwirkungen

- Halluzinationen (Dinge sehen oder hören, die es nicht gibt)
- Gelbfärbung der Haut und/oder Augen
- geringe Anzahl der Blutplättchen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST FAMVIR AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen Famvir nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- [Ist national auszufüllen]
- Sie dürfen Famvir nicht einnehmen, wenn Sie bemerken, dass die Verpackung beschädigt ist oder Anzeichen unsachgemäßer Behandlung zeigt.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Famvir enthält

[Ist national auszufüllen]

Wie Famvir aussieht und Inhalt der Packung

Filmtabletten

[Ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}.

[Ist national auszufüllen]