

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Famvir 125 mg – Filmdabletten	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Famvir 250 mg – Filmdabletten	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Αυστρία	Famvir 500 mg – Filmdabletten	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Κύπρος	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Κύπρος	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Δανία	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Δανία	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Φιλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Φιλανδία	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φιλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Φιλανδία	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Φιλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Φιλανδία	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Γαλλία	Oravir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Γαλλία	Oravir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Γερμανία	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Γερμανία	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Γερμανία	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Γερμανία	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Γερμανία	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Γερμανία	Famciclovir- SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Γερμανία	Famciclovir- SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Ελλάδα	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Ελλάδα	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ουγγαρία	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ουγγαρία	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Δανία	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Δανία	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	750 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Ιταλία	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Ιταλία	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Ιταλία	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Ιταλία	Famciclovir Sandoz	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Ιταλία	Famciclovir Sandoz	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Ιταλία	Famciclovir Sandoz	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούρ γο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούρ γο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούρ γο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Γερμανία	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Ολλανδία	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Ολλανδία	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Ολλανδία	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Ισπανία	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Ισπανία	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Ισπανία	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Ισπανία	Famvir	750 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Σουηδία	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Σουηδία	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Σουηδία	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	125 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	250 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	500 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Famvir	750 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ
ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ FAMVIR ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Famvir (φαμισκλοβίρη) συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων για τα οποία πρέπει να εναρμονιστεί η περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Για τη διευθέτηση των αποκλίσεων μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και, κατ' επέκταση, την εναρμόνιση των ΠΧΠ σε ολόκληρη την Ευρώπη κινήθηκε διαδικασία παραπομπής. Ο σκοπός της διαδικασίας παραπομπής αφορούσε όλες τις περιεκτικότητες (125mg, 250mg, 500mg και 750mg) και τις άδειες.

Η φαμισκλοβίρη είναι λαμβανόμενο από το στόμα προφάρμακο του αντικού νουκλεοσιδικού αναλόγου της πενσικλοβίρης, με δραστηριότητα κατά των τύπων 1 (HSV-1) και 2 (HSV-2) του ιού του απλού έρπητος και του ιού του έρπητος ζωστήρος (VZV).

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η φαμισκλοβίρη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου προκειμένου να μετατραπεί σε πενσικλοβίρη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της πενσικλοβίρης μετά τη χορήγηση φαμισκλοβίρης είναι 77%.

Στα μολυσμένα κύτταρα, η πενσικλοβίρη μετατρέπεται ταχέως μέσω της ιικής θυμιδίνης κινάσης σε μονοφωσφορική πενσικλοβίρη η οποία, στη συνέχεια, μετατρέπεται σε τριφωσφορική πενσικλοβίρη μέσω των κυτταρικών κινασών. Η τριφωσφορική πενσικλοβίρη είναι παρόμοια με την τριφωσφορική δεοξυγουανωσίνη (dGTP) η οποία αποτελεί συστατικό του DNA. Η ιική πολυμεράση του DNA ενσωματώνει εκ παραδρομής το νουκλεοσιδικό ανάλογο, την τριφωσφορική πενσικλοβίρη, στον αναπτυσσόμενο κλώνο του DNA αντί του dGTP, με αποτέλεσμα τον τερματισμό της αλυσίδας του ιικού DNA και τη διακοπή της αντιγραφής του ιού. Κατά συνέπεια, η πενσικλοβίρη έχει ιοστατική δράση. Η πενσικλοβίρη επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα εντός 1 ώρας από τη χορήγηση.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Στις ΠΧΠ διαφόρων κρατών μελών προσδιορίστηκαν αρκετές ενδείξεις για το Famvir.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα και τις υπάρχουσες επιστημονικές γνώσεις, η CHMP εξέτασε τις ακόλουθες εναρμονισμένες ενδείξεις:

Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητος ζωστήρος (VZV) – έρπης ζωστήρας

Το Famvir ενδείκνυται για

- τη θεραπεία του έρπητος ζωστήρος και του οφθαλμικού έρπητος ζωστήρος σε **ανοσοεπαρκείς** ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4)
- τη θεραπεία του έρπητος ζωστήρος σε **ανοσοκατεσταλμένους** ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4)

Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητος (HSV) – έρπης των γεννητικών οργάνων

Το Famvir ενδείκνυται για

- τη θεραπεία των **αρχικών και υποτροπιάζοντων** επεισοδίων έρπητος των γεννητικών οργάνων σε **ανοσοεπαρκείς** ενήλικες
- τη θεραπεία **υποτροπιάζοντων** επεισοδίων έρπητος των γεννητικών οργάνων σε **ανοσοκατεσταλμένους** ενήλικες
- την καταστολή του **υποτροπιάζοντος** έρπητος των γεννητικών οργάνων σε **ανοσοεπαρκείς** και **ανοσοκατεσταλμένους** ενήλικες.

Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητος (HSV) οι οποίοι βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή για άλλους λόγους πέραν της λοίμωξης HIV¹ (βλ. παράγραφο 5.1).

Στη συνέχεια παρατίθεται ένα μικρό απόσπασμα της συζήτησης που αναπτύχθηκε για κάθε ένδειξη.

¹ HIV: ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

α) ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Οι βασικές μελέτες 007 και 008 αποτελούν τη βάση των φακέλων αρχικής καταχώρισης. Η μελέτη 007 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ενεργά ελεγχόμενη μελέτη. Η μελέτη 008 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Σε αμφότερες τις μελέτες μετείχαν ανοσοεπαρκείς ασθενείς με μη επιπλεγμένο έρπητα ζωστήρα. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας σε αμφότερες τις μελέτες ήταν ο χρόνος μέχρι τον πλήρη σχηματισμό εφελκίδας στις βλάβες που παρουσιάστηκαν στο κύριο προσβεβλημένο δερμοτόμιο του προς θεραπεία πληθυσμού. Στα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλαμβάνονται ο χρόνος μέχρι την εξάλειψη των φυσαλιδωδών εξανθημάτων, των ελκών και των εφελκίδων, η διάρκεια της απόπτωσης του ιού, ο χρόνος μέχρι την εξάλειψη του οξέος πόνου και η διάρκεια της μεθερπητικής νευραλγίας.

Η μελέτη 008 κατέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές της φαμισκλοβίρης 750 mg χορηγούμενης τρεις φορές την ημέρα (*ter in die*) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ό,τι αφορά τα πρωτεύοντα αλλά και αρκετά δευτερεύοντα τελικά σημεία. Η επιλογή του εικονικού φαρμάκου ως συγκριτή αμφισβητήθηκε, δεδομένης της διαθεσιμότητας ενεργούς θεραπείας με ασικλοβίρη ως εναλλακτικής επιλογής. Η CHMP συμφώνησε ότι η φαμισκλοβίρη επέφερε σημαντικότερη μείωση στον χρόνο υποχώρησης των δερματικών ενδείξεων του έρπητος ζωστήρος. Στην οξεία θεραπεία του έρπητος ζωστήρος, η χορήγηση 750 mg φαμισκλοβίρης τρεις φορές την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα την ταχύτερη πλήρη εφελκίδωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ενώ οι δόσεις 750 mg και 500 mg τρεις φορές την ημέρα είχαν ως αποτέλεσμα την ταχύτερη εξάλειψη των φυσαλιδωδών εξανθημάτων και των ελκών. Ο σχεδιασμός της μελέτης 007 θεωρήθηκε ότι παρουσιάζει ορισμένες ελλείψεις. Δεν καταδείχθηκε ανωτερότητα για τους βασικούς δείκτες μέτρησης, ενώ δεν ήταν δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων από τα στατιστικά παρόμοια αποτελέσματα μη κατωτερότητας. Ωστόσο, τα δεδομένα κρίθηκαν υποστηρικτικά.

Η μελέτη 086 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ενεργά ελεγχόμενη πολυκεντρική μελέτη. Προϋπόθεση για τη συμμετοχή των ασθενών ήταν η ανοσοκαταστολή τους μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών ή μεταμόσχευση στερεών οργάνων, ή μετά από ογκολογική θεραπεία, καθώς και η ύπαρξη μη επιπλεγμένης λοίμωξης από τον ιό του έρπητος ζωστήρος.

Η πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν νέες βλάβες κατά τη διάρκεια χορήγησης της υπό μελέτη φαρμακευτικής αγωγής. Στις δευτερεύουσες παραμέτρους αποτελεσματικότητας περιλαμβάνονται ο χρόνος για τον πλήρη σχηματισμό εφελκίδων, ο χρόνος για την πλήρη επούλωση και η αξιολόγηση του πόνου και της διασποράς. Η φαμισκλοβίρη ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία του έρπητος ζωστήρος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ήταν ισοδύναμη με την ασικλοβίρη στην πρόληψη σχηματισμού νέων βλαβών, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας σε καμία παράμετρο αποτελεσματικότητας. Επιπροσθέτως, η μειωμένη συχνότητα δοσολογίας της φαμισκλοβίρης βελτιώνει την αποδοχή της θεραπείας από τους ασθενείς. Ωστόσο, επισημάνθηκε ότι παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των δευτερευόντων τελικών σημείων δεν υποδεικνύουν διαφορά, ο σχεδιασμός της μελέτης δεν τεκμηριώνει τη μη κατωτερότητα.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP συμφώνησε ότι η εν λόγω θεραπεία συνιστάται για την ένδειξη του έρπητος ζωστήρος σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

β) ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Η μελέτη 098 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο μελέτη σύγκρισης της φαμισκλοβίρης 500 mg, χορηγούμενης τρεις φορές την ημέρα, με ασικλοβίρη 800 mg χορηγούμενη 5 φορές την ημέρα. Στη μελέτη μετείχαν ασθενείς με τοπικό έρπητα ζωστήρα στον οφθαλμικό κλάδο του τρίδυμου νεύρου. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν οφθαλμικές εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια της μελέτης (θεραπεία 7 ημερών και περίοδος παρακολούθησης 6 μηνών).

Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν οφθαλμικές εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν παρόμοιο στους ασθενείς που έλαβαν φαμισκλοβίρη και στους ασθενείς που έλαβαν ασικλοβίρη. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρές οφθαλμικές εκδηλώσεις ήταν ομοίως παρόμοιο σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας. Το ποσοστό των ασθενών με απώλεια της οπτικής οξύτητας κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν δύο φορές μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν ασικλοβίρη σε

σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν φαμισκλοβίρη. Σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν ούτε στα πρωτεύοντα ούτε στα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας.

Η CHMP συμφώνησε ότι οι δραστικές θεραπείες οδηγούν στη μείωση του ποσοστού επιπλοκών του οφθαλμικού έρπητος ζωστήρος, το εύρος των οποίων ωστόσο εξακολουθεί να είναι αμφισβητήσιμο. Κατά τη χρονική εκείνη περίοδο, τα κλινικά οφέλη της θεραπείας με ασικλοβίρη ήταν επαρκώς τεκμηριωμένα και η ασικλοβίρη ήταν το πρότυπο περίθαλψης για την ελαχιστοποίηση των οφθαλμικών επιπλοκών που σχετίζονται με τον οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα. Κατά συνέπεια, δεν συμπεριλήφθηκε εικονικό σκέλος, γεγονός που ανατρέπει τα επιχειρήματα υπέρ της απόλυτης αποτελεσματικότητας των αντιικών παραγόντων για την πρόληψη οφθαλμικών επιπλοκών στο πλαίσιο της συγκεκριμένης μελέτης. Παρόλα αυτά, σε σύγκριση με τις βιβλιογραφικές αναφορές για τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία ή για αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, η φαμισκλοβίρη φαίνεται να μειώνει τις σημαντικές οφθαλμικές εκδηλώσεις.

Η CHMP συμφώνησε ότι η ενδεικνυόμενη θεραπεία του οφθαλμικού έρπητος ζωστήρος σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς τεκμηριώνεται από τα διαθέσιμα δεδομένα.

γ) ΕΡΠΗΣ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ, ΑΡΧΙΚΑ ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΕ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Οι μελέτες 004, 011 και 040 ήταν τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες. Η ασικλοβίρη χρησιμοποιήθηκε ως συγκριτής και το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι τη διακοπή της ιικής απόπτωσης. Οι μελέτες 035 και 036 ήταν τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σχεδιασμένες για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας 3 δόσεων φαμισκλοβίρης (125 mg, 250 mg, 500 mg) με την αποτελεσματικότητα του εικονικού φαρμάκου στην οξεία θεραπεία των υποτροπιάζοντων επεισοδίων του έρπητος των γεννητικών οργάνων. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες εμφάνιζαν βλάβες στην περιοχή των γεννητικών τους οργάνων. Οι εν λόγω μελέτες καταδεικνύουν ότι η φαμισκλοβίρη ήταν κατά πολύ αποτελεσματικότερη από το εικονικό φάρμακο στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων. Ωστόσο, η επιλογή εικονικών φαρμάκων-μαρτύρων για αμφοτέρους τις μελέτες ήταν αμφισβητήσιμη. Οι βασικές μελέτες διενεργήθηκαν με διαφορετικά σκέλη δοσολογίας φαμισκλοβίρης.

Η μελέτη 083 κατέδειξε αποτελεσματικότητα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητος. Η μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ασικλοβίρη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης της φαμισκλοβίρης έναντι της ασικλοβίρης για την κλινική επεισοδιακή θεραπεία υποτροπιάζουσών βλενογονο-δερματικών λοιμώξεων του ιού του απλού έρπητος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Σε ό,τι αφορά την πρωτεύουσα παράμετρο αποτελεσματικότητας, για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας χρησιμοποιήθηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τη διαφορά των ποσοστών (φαμισκλοβίρη μείον ασικλοβίρη). Η φαμισκλοβίρη κρίθηκε ισοδύναμη με την ασικλοβίρη εάν το ανώτατο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης (95%) δύο ορίων ήταν κατώτερο από 15%. Στις δευτερεύουσες μεταβλητές περιλαμβάνεται το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν βλάβες κατά τη διάρκεια της μελέτης (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου διακοπής της υπό μελέτη φαρμακευτικής αγωγής), ο χρόνος πλήρους ίασης, ο χρόνος μέχρι την παύση απόπτωσης του ιού και ο χρόνος μέχρι την εξάλειψη του πόνου που προκαλείται από τις βλάβες. Η μελέτη 083 κατέδειξε ότι η φαμισκλοβίρη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την ασικλοβίρη έναντι του ιού του απλού έρπητος σε οροθετικούς ασθενείς.

Η CHMP συμφώνησε ότι η ένδειξη της θεραπείας των αρχικών και υποτροπιάζοντων επεισοδίων έρπητος των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς και η θεραπεία υποτροπιάζοντων επεισοδίων έρπητος των γεννητικών οργάνων σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς υποστηρίζεται από τα διαθέσιμα δεδομένα.

δ) ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΟΣ ΕΡΠΗΤΟΣ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΣΕ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Για την υποστήριξη του θεραπευτικού οφέλους της φαμισκλοβίρης στην κατασταλτική θεραπεία του έρπητος των γεννητικών οργάνων, παρουσιάστηκε μία μελέτη προσδιορισμού της δόσης (μελέτη

024) και δύο βασικές μελέτες (μελέτες 033 και 049) σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, καθώς και μία μελέτη προσδιορισμού της δόσης (μελέτη 102) σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Όλες οι δοκιμές καταστολής του έρπητος των γεννητικών οργάνων ήταν ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Οι βασικές μελέτες 033 και 049 σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς ήταν τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής κατανεμήθηκαν τυχαία για να λάβουν φαμισκλοβίρη (125 mg τρεις φορές την ημέρα, 250 mg δύο φορές την ημέρα ή 250 mg τρεις φορές την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες. Ο πληθυσμός των ασθενών περιλάμβανε ασθενείς υποψήφιους για κατασταλτική θεραπεία. Τα αποτελέσματα από τις μελέτες 033 και 049 κατέδειξαν σημαντική επίδραση της φαμισκλοβίρης σε ό,τι αφορά την καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων. Η μελέτη 024 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή η οποία εξέτασε τον χρόνο μέχρι την εμφάνιση της πρώτης υποτροπής. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα που χορηγούνται δύο φορές την ημέρα (*bis in die*) (125 και 250 mg δύο φορές την ημέρα) ήταν σημαντικά καλύτερα από το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες από τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν κατέδειξαν ότι μόνο η φαμισκλοβίρη 250 mg χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα είχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από το εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη 102 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της λαμβανόμενης από το στόμα φαμισκλοβίρης για την καταστολή του συμπτωματικού και ασυμπτωματικού υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία για να λάβουν φαμισκλοβίρη 500 mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 8 εβδομάδες. Στη συνέχεια, ακολούθησε περίοδος έκπλυσης διάρκειας 7 ημερών και, έπειτα, μια δεύτερη περίοδος 8 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν το δοσολογικό σχήμα που δεν είχαν λάβει κατά την πρώτη περίοδο. Η πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν ο αριθμός (%) των ημερών που χρειάστηκαν για την απόπτωση του ιού από τα πρωκτογεννητικά σημεία. Οι βασικές δευτερεύουσες παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν ο αριθμός (%) των ημερών απόπτωσης του ιού από οποιοδήποτε σημείο και ο αριθμός (%) των ημερών απόπτωσης του ιού από συγκεκριμένο σημείο κατά τη διάρκεια κάθε περιόδου θεραπείας.

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της περιόδου 1 συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση του προς θεραπεία πληθυσμού για τη συγκεκριμένη περίοδο. Οι ασθενείς που μετείχαν και έλαβαν θεραπεία ήταν 48, εκ των οποίων μόνο οι 27 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Συνολικά, 14 ασθενείς αποσύρθηκαν κατά την περίοδο 1 και 7 ασθενείς αποσύρθηκαν την περίοδο 2. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε ό,τι αφορά τον χρόνο απόσυρσης. Η βραχύτητα της μελέτης κρίθηκε ότι δεν εξυπηρετεί τη διενέργεια αξιόπιστης αξιολόγησης της προφυλακτικής αποτελεσματικότητας της φαμισκλοβίρης. Ωστόσο, επισημάνθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και εμφάνισαν απόπτωση από την πρωκτογεννητική περιοχή κατά την περίοδο 1 ήταν περίπου 4 φορές μεγαλύτερο από το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν φαμισκλοβίρη και εμφάνισαν απόπτωση από την πρωκτογεννητική περιοχή, ενώ οι διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε ό,τι αφορά τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν απόπτωση ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο στην περίοδο 1 όσο και στις διασταυρούμενες αναλύσεις.

Η CHMP αναγνώρισε ότι δεν διενεργήθηκε καμία μελέτη σύγκρισης με την ασικλοβίρη. Ωστόσο, συμφώνησε ότι η ένδειξη της καταστολής του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες υποστηρίζεται από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Παράγραφος 4.2: Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ

ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Σε διάφορες κλινικές δοκιμές εξετάστηκαν αρκετές δόσεις και δοσολογικά σχήματα (δύο φορές την ημέρα, τρεις φορές την ημέρα). Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι το δοσολογικό σχήμα των 500 mg τρεις φορές την ημέρα φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματικό από το δοσολογικό σχήμα των 250 mg τρεις φορές την ημέρα, σε ό,τι αφορά τα εξεταζόμενα τελικά σημεία. Το δοσολογικό σχήμα των 750 mg τρεις φορές την ημέρα δεν κατέδειξε κάποιο πλεονέκτημα σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα των 500 mg τρεις φορές την ημέρα. Η CHMP ενέκρινε το δοσολογικό σχήμα των 500 mg τρεις φορές την ημέρα για χρονικό διάστημα 7 ημερών για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Στη μελέτη 086, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με έρπητα ζωστήρα έλαβαν θεραπεία για 10 ημέρες με φαμισκλοβίρη 500 mg χορηγούμενη τρεις φορές την ημέρα ή ασικλοβίρη 800 mg χορηγούμενη τρεις φορές την ημέρα για 10 ημέρες. Η δόση των 500 mg φαμισκλοβίρης τρεις φορές την ημέρα επελέγη ως αντιπροσωπευτική της υψηλότερης εγκεκριμένης δόσης για τον έρπητα ζωστήρα σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Η 10ήμερη διάρκεια της θεραπείας επελέγη για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό «κινδύνου».

Η CHMP έκρινε ότι η υποβληθείσα μελέτη προς στήριξη της εν λόγω ένδειξης (086) παρουσίαζε αρκετές ελλείψεις (π.χ. το πρωτεύον τελικό σημείο «σχηματισμός νέων βλαβών κατά τη διάρκεια της θεραπείας» ήταν αμφισβητούμενης συνάφειας, η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για τη σύγκριση με τα δευτερεύοντα τελικά σημεία), τα δεδομένα όμως καταδεικνύουν παρόμοια αποτελεσματικότητα της φαμισκλοβίρης και της ασικλοβίρης σε δόση 5x 800 mg/ημέρα. Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα (500 mg δύο φορές την ημέρα) εναρμονίζεται επίσης με τις ισχύουσες συστάσεις και τις ΠΧΠ στη συντριπτική πλειονότητα των κρατών μελών.

ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Στη μελέτη 098 η δόση 500 mg φαμισκλοβίρης τρεις φορές την ημέρα δεν αποδείχθηκε κατώτερη από την ασικλοβίρη σε δόση 5 x 800 mg/ημέρα. Επισημάνθηκε ότι η δόση αυτή εναρμονίζεται επίσης με τις ισχύουσες συστάσεις της βιβλιογραφίας (*Dworkin RH et al*, Clin. Inf. Dis. 2007, 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007, 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Στα κράτη μέλη δεν παρατηρήθηκε καμία απόκλιση σε ό,τι αφορά το δοσολογικό σχήμα για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Η CHMP επεσήμανε ότι η μελέτη 098 κρίνεται αποδεκτή σε ό,τι αφορά τον σχεδιασμό και τα αποτελέσματά της. Η προτεινόμενη δόση 500 mg φαμισκλοβίρης τρεις φορές την ημέρα για 7 ημέρες μπορεί να γίνει αποδεκτή.

ΕΡΠΗΣ ΤΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

ΑΡΧΙΚΟ (ΠΡΩΤΟ) ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Στις βασικές μελέτες (004, 011, 040) εξετάστηκαν αρκετές δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία από τις δοσολογικές ομάδες φαμισκλοβίρης και ασικλοβίρης για όλες τις βασικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας και στις τρεις κλινικές δοκιμές. Στη μελέτη 004 η δόση 750 mg φαμισκλοβίρης τρεις φορές την ημέρα δεν ήταν ανώτερη από τη δόση 250 mg τρεις φορές την ημέρα ούτε από τη δόση 500 mg τρεις φορές την ημέρα σε ό,τι αφορά τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας και δεν συμπεριλήφθηκε στις επακόλουθες μελέτες.

Σε ό,τι αφορά την ομάδα δόσης 125 mg φαμισκλοβίρης, παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας για ορισμένα τελικά σημεία σε σύγκριση με τις ομάδες υψηλότερων δόσεων, η οποία ήταν σταθερή και στις δύο δοκιμές. Η δόση των 125 mg φαμισκλοβίρης ήταν επίσης κατώτερη από τις υψηλότερες δόσεις σε ό,τι αφορά τους ασθενείς πρώτου επεισοδίου που εμφάνισαν νέες βλάβες μετά την έναρξη της αντιικής θεραπείας. Καθώς οι ασθενείς πρώτου επεισοδίου βιώνουν κατά κανόνα πιο έντονα το πρώτο επεισόδιο σε σύγκριση με τους ασθενείς που βιώνουν υποτροπιάζον επεισόδιο (*Sacks* 1995), θεωρείται ότι η δόση έναρξης των 125 mg φαμισκλοβίρης είναι λιγότερο αποτελεσματική από ό,τι μια υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα των δόσεων των 250 mg και των 500 mg φαμισκλοβίρης. Όλες οι δόσεις φαμισκλοβίρης ήταν καλώς ανεκτές, και δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ούτε στη φύση ούτε στη

συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών στις διάφορες δόσεις φαμισκλοβίρης. Ως εκ τούτου, επελέγη η δόση 250 mg φαμισκλοβίρης ως η μικρότερη αποτελεσματική δόση για την αντιμετώπιση του πρώτου επεισοδίου έρπητος των γεννητικών οργάνων.

ΕΠΕΙΣΟΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΟΣ ΕΡΠΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΟΣ ΕΡΠΗ

Δεν παρατηρήθηκαν αποκλίσεις σε ό,τι αφορά την επεισοδιακή θεραπεία στα κράτη μέλη και, ως εκ τούτου, η χορήγηση 125 mg δύο φορές την ημέρα για πέντε ημέρες κρίθηκε αποδεκτή δοσολογία για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σε ό,τι αφορά την καταστολή, η δόση των 250 mg δύο φορές την ημέρα συνάδει με τις υφιστάμενες κατευθυντήριες γραμμές. Στις δύο βασικές μελέτες εξετάστηκαν τρία δοσολογικά σχήματα: 125 mg τρεις φορές την ημέρα, 250 mg δύο φορές την ημέρα, 250 mg τρεις φορές την ημέρα. Όλα τα δοσολογικά σχήματα ήταν ανώτερα από το εικονικό φάρμακο σε ό,τι αφορά τα δύο πρωτεύοντα τελικά σημεία, γεγονός που κρίθηκε συναφές. Στις μελέτες 033 και 049 διαπιστώθηκε ότι δεν παρατηρείται σχέση δόσης-απόκρισης.

Η CHMP επεσήμανε ότι η συνιστώμενη ημερήσια δόση για την επεισοδιακή θεραπεία υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων (125 mg δύο φορές την ημέρα) σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι μικρότερη από τη συνιστώμενη δόση για την καταστολή (250 mg δύο φορές την ημέρα). Οι δόσεις που επελέγησαν για την επεισοδιακή θεραπεία και την καταστολή υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς προσδιορίστηκαν σε πανομοιότυπες, πολλαπλών δόσεων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές.

Για την εξέταση τριών δόσεων (125 mg, 250 mg και 500 mg δύο φορές την ημέρα για πέντε ημέρες) για την επεισοδιακή θεραπεία υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς παρουσιάστηκαν δύο μελέτες (035 και 036). Και οι τρεις δόσεις ήταν σημαντικά ανώτερες από το εικονικό φάρμακο σε ό,τι αφορά τον χρόνο επούλωσης των βλαβών, την εξαφάνιση των συμπτωμάτων και τον χρόνο μέχρι την παύση της απόπτωσης του ιού. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των τριών ομάδων ενεργούς δόσης. Γενικά, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σε ό,τι αφορά τη φύση, τη συχνότητα εμφάνισης ή τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στις τρεις ομάδες ενεργούς δόσης ή εικονικού φαρμάκου. Συνεπώς, η δόση 125 mg δύο φορές την ημέρα προσδιορίστηκε ως η μικρότερη αποτελεσματική δόση.

Επίσης, στις μελέτες αυτές εξετάστηκε και το δοσολογικό σχήμα για την καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Μια μελέτη διακύμανσης δόσης (024) κατέδειξε ότι αμφοτέρωτα τα δοσολογικά σχήματα 125 mg και 250 mg δύο φορές την ημέρα ήταν σημαντικά καλύτερα από το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η δόση των 250 mg δύο φορές την ημέρα είχε τη μεγαλύτερη κατασταλτική επίδραση, σύμφωνα με την ανάλυση του χρόνου μέχρι την πρώτη κλινικά επιβεβαιωμένη υποτροπή του έρπητος των γεννητικών οργάνων. Αν και προβάλλει εκ πρώτης όψεως παράδοξο το γεγονός ότι η συνιστώμενη δόση για την καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων είναι μεγαλύτερη από αυτήν που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ενεργούς έξαρσης σε περίπτωση υποτροπής, το βασικό τελικό σημείο ήταν ο χρόνος μέχρι την κλινική επιβεβαίωση της υποτροπής. Σε ό,τι αφορά αυτό το τελικό σημείο, η δόση των 250 mg δύο φορές την ημέρα ήταν ανώτερη από τη δόση 125 mg δύο φορές την ημέρα.

Στις βασικές μελέτες 033 και 049, η δόση των 250 mg δύο φορές την ημέρα αξιολογήθηκε παράλληλα με τις δόσεις των 125 mg τρεις φορές την ημέρα και 250 mg τρεις φορές την ημέρα. Όλα τα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και παρόμοια μεταξύ τους ως προς τον χρόνο για την πρώτη κλινικά επιβεβαιωμένη υποτροπή και το ποσοστό των ασθενών χωρίς ιολογικά επιβεβαιωμένες βλάβες σε χρονικό διάστημα 6 μηνών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των τριών αυτών μελετών, η δόση των 250 mg δύο φορές την ημέρα επελέγη για την καταστολή του έρπητος των γεννητικών οργάνων, επειδή, αφενός, ήταν ανώτερη από τα δοσολογικά σχήματα 250 mg μία φορά την ημέρα και 125 mg δύο φορές την ημέρα στη μελέτη 024 και αφετέρου η αποτελεσματικότητά της καταδείχθηκε και στις τρεις μελέτες ενώ δεν διαπιστώθηκε σαφές πλεονέκτημα των δοσολογικών σχημάτων που χορηγούνται τρεις φορές την ημέρα έναντι της συγκεκριμένης δόσης στις μελέτες 033 και 049.

Η CHMP απεφάνθη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των επιλεγμένων δόσεων, τόσο των 125 mg δύο φορές την ημέρα για τη θεραπεία των

υποτροπιάζόντων επεισοδίων όσο και των 250 mg δύο φορές την ημέρα για την καταστολή του έρπητος των γεννητικών οργάνων.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΙ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

ΕΠΕΙΣΟΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΟΣ ΕΡΙΠΗΤΟΣ

Το Famvir ενδείκνυται για την επεισοδιακή θεραπεία υποτροπιάζουσών λοιμώξεων απλού έρπητος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, με συνιστώμενη δόση 500 mg δύο φορές την ημέρα για επτά ημέρες. Για τον λόγο αυτό, η CHMP ενέκρινε τον περιορισμό της ένδειξης στον υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV, γεγονός που αντανάκλα το αποτέλεσμα της αντίστοιχης κλινικής μελέτης (083).

Η σύνοψη των συνδυασμένων μελετών 102 και 195 καταδεικνύει τα οφέλη της φαμισκλοβίρης στην καταστολή της υποτροπής του ιού του απλού έρπητος σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς με λοίμωξη HIV. Στη μελέτη 102, το 83% των ασθενών με λοίμωξη HIV που έλαβαν φαμισκλοβίρη δεν εμφάνισαν υποτροπές έναντι 42% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια των 4 μηνών της μελέτης 195, το 90% των ασθενών με λοίμωξη HIV δεν εμφάνισε κλινικά επιβεβαιωμένες υποτροπές. Τα αποτελέσματα αμφοτέρων των μελετών είναι παρόμοια με αυτά που αναφέρθηκαν (Mertz, et al 1997) για τους ανοσοεπαρκείς ασθενείς σε μια μελέτη διάρκειας 4 μηνών, στην οποία το 90% των ασθενών που έλαβαν φαμισκλοβίρη δεν εμφάνισε ιολογικά επιβεβαιωμένο έρπητα των γεννητικών οργάνων έναντι 48% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αμφότερες οι μελέτες 102 και 195 ήταν μικρού μεγέθους και εύρους συμμετεχόντων ασθενών. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα καταστολής της υποτροπής του ιού ήταν συνεκτικά και αφορούσαν τους ασθενείς με συγκεντρώσεις CD4+ κυττάρων μικρότερες αλλά και μεγαλύτερες από 200 κύτταρα/mm³. Η διάρκεια της ενεργούς θεραπείας ήταν μόνο 8 εβδομάδες. Η μελέτη 195, παρά το γεγονός ότι ήταν μη ελεγχόμενη, παρείχε ορισμένες υποστηρικτικές αποδείξεις για την κατασταλτική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ό,τι αφορά άλλα τελικά σημεία (ιολογική/κλινική υποτροπή).

Παρά το γεγονός ότι η βασική μελέτη για τη συγκεκριμένη ένδειξη/ομάδα (083) είχε ορισμένες ελλείψεις, λόγω των οποίων αποκλείεται η εξαγωγή αξιόπιστου πορίσματος σχετικά με τη μη κατωτερότητα του δοσολογικού σχήματος 500 mg φαμισκλοβίρης δύο φορές την ημέρα έναντι του δοσολογικού σχήματος 5x 400 mg ασικλοβίρης, αναγνωρίστηκε ότι το εν λόγω δοσολογικό σχήμα έχει λάβει έγκριση στην πλειονότητα των κρατών μελών της ΕΕ. Το άρθρο που δημοσιεύθηκε από τους Strick, et al 2006 αναλύει την αξία της θεραπείας καταστολής έναντι της αντιμετώπισης των επεισοδίων του ιού του απλού έρπητος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Συνοπτικά, η φαμισκλοβίρη 500 mg δύο φορές την ημέρα είναι αποτελεσματική και ασφαλής όσον αφορά την καταστολή των υποτροπιάζουσών εξάρσεων του ιού του απλού έρπητος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Κατά συνέπεια, η CHMP ενέκρινε τη δόση 500 mg δύο φορές την ημέρα για επτά ημέρες ως την εγκεκριμένη δοσολογία για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝΤΟΣ ΕΡΙΠΗ

Το δοσολογικό σχήμα των 500 mg δύο φορές την ημέρα συνιστάται από ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές, ενώ δεν μελετήθηκε κανένα άλλο δοσολογικό σχήμα. Η μελέτη 102 συνέκρινε τη δόση 500 mg φαμισκλοβίρης δύο φορές την ημέρα με εικονικό φάρμακο. Το εγκεκριμένο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα για την επεισοδιακή ή κατασταλτική θεραπεία του υποτροπιάζοντος έρπητος των γεννητικών οργάνων σε ασθενείς με λοίμωξη HIV είναι 500 mg δύο φορές την ημέρα. Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη HIV είναι μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη για ανοσοεπαρκείς ασθενείς καθώς η κλινική εμπειρία και οι πρακτικές συνταγογράφησης υποδεικνύουν ότι για την επαρκή καταστολή σε ασθενείς με λοίμωξη HIV απαιτούνται υψηλότερες δόσεις αντιικών. Επιπλέον, σε κλινικές δοκιμές καταδείχθηκε ότι η φαμισκλοβίρη 500 mg δύο φορές την ημέρα είναι αποτελεσματική, ασφαλής και επαρκώς ανεκτή στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Κατά συνέπεια, η δοσολογία εγκρίθηκε από την CHMP.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και ηλικιωμένους ασθενείς εγκρίθηκαν από την CHMP.

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Famvir σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Εκτιμήσεις σχετικά με τη δόση των 750 mg

Η CHMP εξέτασε τις συνιστώμενες δόσεις για τις διάφορες δοσολογίες που αναφέρονται ανωτέρω. Η υψηλότερη δόση που μπορεί να χορηγηθεί, βάσει της αξιολόγησης των δεδομένων που υποβλήθηκαν, είναι 500 mg φαμισκλοβίρης. Κατά συνέπεια, η περιεκτικότητα των 750 mg θεωρείται παρωχημένη. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την ανάκληση της συγκεκριμένης περιεκτικότητας στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη. Στον ΕΟΧ, τα δισκία των 750 mg κυκλοφορούν επί του παρόντος μόνο στην Ιρλανδία, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ισπανία.

Παράγραφος 4.3: Αντενδείξεις

Η παράγραφος αυτή επικαιροποιήθηκε ώστε να αφαιρεθούν οι πληθυσμοί ασθενών που δεν μελετήθηκαν, καθώς αυτοί πρέπει να αναφέρονται στην παράγραφο 4.4. Το Famvir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα και στην πενσικλοβίρη.

Παράγραφος 4.4: Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παράγραφος αυτή επικαιροποιήθηκε ώστε να αντανakλά τη χρήση σε ειδικούς πληθυσμούς οι οποίοι περιλαμβάνονταν προηγουμένως στην παράγραφο 4.3. Επιπλέον, επανεξετάστηκε μια προειδοποίηση προκειμένου να επισημανθεί ότι, παρά το γεγονός ότι η συχνότητα της απόπτωσης του ιού μειώθηκε με τη χρήση αντιϊκού, ο κίνδυνος μετάδοσης είναι ακόμη υπαρκτός θεωρητικά και, για τον λόγο αυτό, συνιστάται οι ασθενείς να αποφεύγουν τη συνουσία. Μια πρόσφατη δημοσίευση, των *Money B et al*, υποστήριξε τη συμπερίληψη της συγκεκριμένης προειδοποίησης, η οποία εγκρίθηκε από την CHMP.

Παράγραφος 4.5: Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει προσδιορισθεί καμία σημαντική κλινική αλληλεπίδραση. Ωστόσο, η φαμισκλοβίρη μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε πενσικλοβίρη, η οποία αποβάλλεται από το πλάσμα κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης. Το προβενεσιδικό οξύ –ένας γνωστός αναστολέας του συστήματος μεταφοράς οργανικού οξέος– ή άλλα φάρμακα που αποβάλλονται κυρίως με απέκκριση από τα νεφρικά σωληνάρια ενδέχεται να επηρεάσουν τη νεφρική αποβολή της πενσικλοβίρης, μέσω αναστολής ή ανταγωνισμού στο σημείο της απέκκρισης από τα σωληνάρια. Στη βιβλιογραφία τεκμηριώνεται ότι το προβενεσιδικό οξύ επηρεάζει την αποβολή συστατικών με δομή παρόμοια με αυτήν της πενσικλοβίρης. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η αλληλεπίδραση της φαμισκλοβίρης/πενσικλοβίρης με το προβενεσιδικό οξύ. Κατ' αναλογία με τις προαναφερόμενες εκθέσεις, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι το προβενεσιδικό οξύ ενδέχεται να αυξήσει την AUC πενσικλοβίρης κατά περίπου 50%. Η CHMP συμφώνησε ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν 500 mg τρεις φορές την ημέρα σε συνδυασμό με προβενεσιδικό οξύ πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας. Επίσης, συμφωνήθηκε ότι η μείωση της δόσης σε 250 mg τρεις φορές την ημέρα είναι η βέλτιστη επιλογή σε περιπτώσεις εμφάνισης σημαντικής τοξικότητας, γεγονός το οποίο αποτυπώνεται στην επικαιροποίηση της διατύπωσης της ΠΧΠ.

Επίσης, η παράγραφος επικαιροποιήθηκε για να αντανakλά τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με την αλδεϋδική οξειδάση. Η *in vivo* μετατροπή της φαμισκλοβίρης σε πενσικλοβίρη προϋποθέτει δύο στάδια: την απακυλίωση της φαμισκλοβίρης σε 6-δεοξυ-πενσικλοβίρη και την οξείδωση της 6-δεοξυ-πενσικλοβίρης σε πενσικλοβίρη. Η απακυλίωση πραγματοποιείται με καταλύτη το ένζυμο αλδεϋδική οξειδάση. Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν δύο εργασίες σχετικά με την αναστολή της αλδεϋδικής οξειδάσης σε έρευνες *in vitro* (Obach 2004, Obach, et al 2004). Ο πιο ισχυρός αναστολέας που προσδιορίστηκε σε αυτές τις *in vitro* μελέτες ήταν η ραλοξιφίνη.

Παράγραφος 4.6: Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Η παράγραφος αυτή επικαιροποιήθηκε σύμφωνα με τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην παράγραφο 5.3, ειδικότερα σε ό,τι αφορά την ανδρική γονιμότητα. Τα αποτελέσματα από τις δοκιμές καταδεικνύουν την απουσία επίδρασης στον αριθμό ή ειδικότερα στη συγκέντρωση του σπέρματος, γεγονός που παρέχει ισχυρές αποδείξεις ότι ο τύπος της τοξικότητας στους όρχεις που παρατηρείται σε ζώα δεν εμφανίζεται σε ασθενείς. Σε αντίθεση με τα τοξικολογικά ευρήματα, σύμφωνα με τα οποία η φαμισκλοβίρη σε δόσεις τουλάχιστον 150 mg/kg προκαλεί τοξικότητα στους όρχεις αρουραίων, ποντικών και σκύλων, οι εν λόγω κλινικές μελέτες καταδεικνύουν σαφώς ότι η φαμισκλοβίρη χορηγούμενη σε δόση των 250 mg δύο φορές την ημέρα (περίπου 6 mg/kg), δεν επηρεάζει την σπερματογένεση ή την ποιότητα του σπέρματος σε ανθρώπους. Επιπλέον, η μακροχρόνια θεραπεία με φαμισκλοβίρη, σε δόση 250 mg δύο φορές την εβδομάδα για 52 εβδομάδες, ήταν καλώς ανεκτή σε άνδρες με υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων και κατέδειξε προφίλ ασφάλειας συγκρίσιμο με το προφίλ ασφάλειας του εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκαν σταθερές αλλαγές σε αρκετές παραμέτρους του σπέρματος μετά τη μακροχρόνια θεραπεία με 250 mg φαμισκλοβίρης δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι η βραχυχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις (π.χ. 500 mg τρεις φορές την ημέρα) επηρεάζει την ανδρική γονιμότητα σε ανθρώπους. Η παράγραφος 4.6 επικαιροποιήθηκε ανάλογα.

Παράγραφος 4.7: Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς που βιώνουν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αποφεύγουν να οδηγούν και να χειρίζονται μηχανήματα.

Παράγραφος 4.8: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα και η κατάσταση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παρούσα παράγραφο επικαιροποιήθηκαν σύμφωνα με την ολοκληρωμένη αξιολόγηση της ασφάλειας των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και κατά την εμπειρία από τη μετεγκριτική φάση.

Παράγραφος 5.1: Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Επανεξετάστηκε η ανάλυση των ισχυόντων δεδομένων για την ιική ανθεκτικότητα της φαμισκλοβίρης, γεγονός που αποτυπώθηκε στη συγκεκριμένη παράγραφο. Δεν υπάρχουν αποδείξεις σχετικά με την αύξηση της αντοχής παρά την προοδευτική αύξηση της αντιικής χρήσης. Η διαπίστωση αυτή αιτιολογείται από την ικανότητα του ιού του απλού έρπητος να προκαλεί μια διά βίου λανθάνουσα λοίμωξη, σε συνδυασμό με τη διαπίστωση ότι η συντριπτική πλειονότητα των ανθεκτικών απομονωθέντων στελεχών του ιού του απλού έρπητος που έχουν μελετηθεί έχει μειώσει την παθογένεια που σχετίζεται με τον άγριο τύπο του ιού. Κατά συνέπεια, η συγκεκριμένη παράγραφος της ΠΧΠ επανεξετάστηκε για να αποτυπώσει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με την ιική αντοχή.

Παράγραφος 5.2: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η παράγραφος επανεξετάστηκε, ιδίως σε ό,τι αφορά τους ειδικούς πληθυσμούς, όπως οι ηλικιωμένοι. Σύμφωνα με τις συγκρίσεις διασταυρούμενων μελετών, η μέση AUC πανσικλοβίρης είναι περίπου 30% υψηλότερη και η νεφρική κάθαρση πενσικλοβίρης είναι περίπου 20% μικρότερη μετά από τη χορήγηση φαμισκλοβίρης από το στόμα σε ηλικιωμένους εθελοντές (65-79 ετών) σε σύγκριση με νεότερους εθελοντές. Η εν λόγω διαφορά μπορεί να οφείλεται εν μέρει στις διαφορές της νεφρικής λειτουργίας μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων. Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία, εκτός από τις περιπτώσεις ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια.

Παράγραφος 5.3: Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επικαιροποιήθηκε η διατύπωση σχετικά με την αναστρεψιμότητα της εκφύλισης του επιθηλίου των όρχεων. Η διατύπωση ότι τα ευρήματα που αφορούν τους όρχεις ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα υποστηρίζεται από τις παρατηρήσεις στις μελέτες χρόνιας δόσοεξαρτώμενης τοξικότητας, στις οποίες τα ευρήματα που αφορούν τους όρχεις ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα μετά από ανάρρωση διάρκειας 12 εβδομάδων και εν μέρει αναστρέψιμα μετά από βραχύτερες περιόδους ανάρρωσης.

Η CHMP έκρινε ότι η απάντηση του ΚΑΚ δεν ήταν πλήρως ικανοποιητική. Ωστόσο, η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ, σύμφωνα με την οποία ο τελευταίος δεσμεύεται να παρακολουθεί ειδικά τις κακοήθειες και να τις αναφέρει στις μελλοντικές εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR).

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιήθηκε για να αποτυπωθεί η εναρμόνιση των ΠΧΠ.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Συμπερασματικά, βάσει της αξιολόγησης της πρότασης του ΚΑΚ και των απαντήσεών του και κατόπιν των συζητήσεων στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP ενέκρινε τα εναρμονισμένα έγγραφα των πληροφοριών του προϊόντος για τα διάφορα σκευάσματα του Famvir και των σχετικών ονομασιών, λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοτεχνικές μορφές. Ειδικότερα, εναρμονίστηκαν οι ενδείξεις και οι σχετικές συστάσεις δοσολογίας και συμφωνήθηκαν οι δεσμεύσεις που πρέπει να αναλάβει ο ΚΑΚ. Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Famvir είναι θετική και εγκρίνει τα εναρμονισμένα έγγραφα πληροφοριών του προϊόντος.

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής

η CHMP εισηγήθηκε για το Famvir και τις σχετικές ονομασίες (βλ. παράρτημα I) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III. Η CHMP εισηγήθηκε επίσης την ανάκληση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων 750 mg Famvir και των σχετικών ονομασιών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοιμώξεις από τον ιό ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZV) – Έρπης ζωστήρας

Το Famvir ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα και του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).
- τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4)

Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV) – Έρπης των γεννητικών οργάνων

Το Famvir ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία του πρώτου επεισοδίου και των υποτροπών του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους ασθενείς.
- τη θεραπεία των υποτροπιάζοντων επεισοδίων του έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς.
- την καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς προσβεβλημένους από HSV ανοσοκατεσταλμένους από άλλες αιτίες εκτός της HIV λοίμωξης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Έρπης ζωστήρας σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους ασθενείς

500 mg τρεις φορές ημερησίως για επτά ημέρες.

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση του έρπητα ζωστήρα.

Έρπης ζωστήρας σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς

500 mg τρεις φορές ημερησίως για δέκα ημέρες.

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση του έρπητα ζωστήρα.

Έρπης των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους ασθενείς

Πρώτο επεισόδιο έρπητα των γεννητικών οργάνων: 250 mg τρεις φορές ημερησίως για πέντε ημέρες. Η χορήγηση της αγωγής συνιστάται να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση του πρώτου επεισοδίου του έρπητα των γεννητικών οργάνων.

Επεισοδιακή θεραπεία υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων: 125 mg δις ημερησίως για πέντε ημέρες. Η χορήγηση της αγωγής συνιστάται να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά την εμφάνιση των πρόδρομων συμπτωμάτων (π.χ. μυρμηκίαση, κνησμός, καύσος, πόνος) ή των βλαβών.

Υποτροπιάζων έρπης των γεννητικών οργάνων σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς

Επεισοδιακή θεραπεία του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων: 500 mg δις ημερησίως για επτά ημέρες. Η χορήγηση της αγωγής συνιστάται να ξεκινά το συντομότερο δυνατό μετά την εμφάνιση των πρόδρομων συμπτωμάτων (π.χ. μυρμηκίαση, κνησμός, καύσος, πόνος) ή των βλαβών.

Καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους ασθενείς

250 mg δις ημερησίως. Η κατασταλτική θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μετά από 12 μήνες το πολύ συνεχούς αντι-ϊικής θεραπείας για να επανεκτιμηθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των υποτροπών. Η ελάχιστη περίοδος επαναξιολόγησης πρέπει να περιλαμβάνει δύο υποτροπές. Οι ασθενείς οι οποίοι εξακολουθούν να έχουν σημαντική νόσο μπορούν να ξεκινούν και πάλι την κατασταλτική θεραπεία.

Καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς

500 mg δις ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Επειδή η μειωμένη κάθαρση της πενσικλοβίρης σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία, μετρούμενη μέσω της κάθαρσης της κρεατινίνης, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη δοσολογία που χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι συνιστώμενες δόσεις για ενήλικους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Συνιστώμενες δόσεις για ενήλικους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ένδειξη και ονομαστικό δοσολογικό σχήμα	Κάθαρση Κρεατινίνης [ml/min]	Προσαρμοσμένο δοσολογικό σχήμα
Έρπης ζωστήρας σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς		
500 mg τρεις φορές ημερησίως για 7 ημέρες	≥ 60	500 mg τρεις φορές ημερησίως για 7 ημέρες
	40 έως 59	500 mg δις ημερησίως για 7 ημέρες
	20 έως 39	500 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες
	< 20	250 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες
	Ασθενείς σε αιμοδιύλιση	250 mg μετά από κάθε αιμοδιύλιση για 7 ημέρες
Έρπης ζωστήρας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς		
500 mg τρεις φορές ημερησίως για 10 ημέρες	≥ 60	500 mg τρεις φορές ημερησίως για 10 ημέρες
	40 έως 59	500 mg δις ημερησίως για 10 ημέρες
	20 έως 39	500 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες
	< 20	250 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες
	Ασθενείς σε αιμοδιύλιση	250 mg μετά από κάθε αιμοδιύλιση για 10 ημέρες
Έρπης των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους ασθενείς – πρώτο επεισόδιο έρπητα των γεννητικών οργάνων		
250 mg τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες	≥ 40	250 mg τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες
	20 έως 39	250 mg δις ημερησίως για 5 ημέρες
	< 20	250 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες
	Ασθενείς σε αιμοδιύλιση	250 mg μετά από κάθε αιμοδιύλιση για 5 ημέρες
Έρπης των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους ασθενείς – επεισοδιακή θεραπεία του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων		
125 mg δις ημερησίως για 5 ημέρες	≥ 20	125 mg δις ημερησίως για 5 ημέρες
	< 20	125 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες
	Ασθενείς σε αιμοδιύλιση	125 mg μετά από κάθε αιμοδιύλιση για 5 ημέρες
Έρπης των γεννητικών οργάνων σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς – επεισοδιακή θεραπεία του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων		
500 mg δις ημερησίως για 7 ημέρες	≥ 40	500 mg δις ημερησίως για 7 ημέρες
	20 έως 39	500 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες

	< 20 Ασθενείς σε αιμοδιύλιση	250 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες 250 mg μετά από κάθε αιμοδιύλιση για 7 ημέρες
Καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοεπαρκείς ενήλικους ασθενείς		
250 mg δις ημερησίως	≥ 40	250 mg δις ημερησίως
	20 έως 39	125 mg δις ημερησίως
	< 20	125 mg άπαξ ημερησίως
	Ασθενείς σε αιμοδιύλιση	125 mg μετά από κάθε αιμοδιύλιση
Καταστολή του υποτροπιάζοντος έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικους ασθενείς		
500 mg δις ημερησίως	≥ 40	500 mg δις ημερησίως
	20 έως 39	500 mg άπαξ ημερησίως
	< 20	250 mg άπαξ ημερησίως
	Ασθενείς σε αιμοδιύλιση	250 mg μετά από κάθε αιμοδιύλιση

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Δεδομένου ότι 4 ωρών αιμοκάθαρση οδηγεί σε μέχρι και 75% μείωση των συγκεντρώσεων πενσικλοβίρης στο πλάσμα, η φαμσικλοβίρη θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την αιμοκάθαρση. Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας εκτός εάν υφίστανται διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Famvir δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης

Το Famvir μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
Υπερευαισθησία στην πενσικλοβίρη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2, και 4.9).

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η φασικλοβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η μετατροπή της φασικλοβίρης στον δραστικό μεταβολίτη της πενσικλοβίρης μπορεί να είναι μειωμένη σε αυτούς τους ασθενείς, με αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις πενσικλοβίρης στο πλάσμα και συνεπώς μπορεί να συμβεί μείωση της αποτελεσματικότητας της φασικλοβίρης.

Χρήση στη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα

Η κλινική ανταπόκριση πρέπει να παρακολουθείται στενά, ειδικά στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Όταν η ανταπόκριση στην από του στόματος θεραπεία θεωρείται ανεπαρκής, πρέπει να εξετάζεται η ενδοφλέβια αντι-ική θεραπεία.

Ασθενείς με επιπεπλεγμένο έρπητα ζωστήρα, π.χ. ασθενείς με σπλαχνική συμμετοχή, γενικευμένο ζωστήρα, κινητικές νευροπάθειες, εγκεφαλίτιδα και αγγειακές εγκεφαλικές επιπλοκές, πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια αντι-ική θεραπεία.

Επιπλέον, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα ή ασθενείς υψηλού κινδύνου για γενικευμένη νόσο και σπλαχνική συμμετοχή πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια αντι-ική θεραπεία.

Μετάδοση του έρπητα των γεννητικών οργάνων

Στους ασθενείς θα πρέπει να παρέχονται οδηγίες αποφυγής της σεξουαλικής επαφής όταν υπάρχουν συμπτώματα, ακόμα κι αν έχει ξεκινήσει η θεραπεία με αντι-ικό σκεύασμα. Κατά τη διάρκεια κατασταλτικής θεραπείας με αντι-ικούς παράγοντες, η συχνότητα αναπαραγωγής του ιού είναι σημαντικά μειωμένη. Ωστόσο, η μετάδοση είναι ακόμη πιθανή. Επομένως, επιπροσθέτως της θεραπείας με φασικλοβίρη, συνιστάται οι ασθενείς να εφαρμόζουν ασφαλέστερες σεξουαλικές πρακτικές.

Άλλες

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φασικλοβίρη

Δεν έχουν αναγνωριστεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις..

Η ταυτόχρονη χρήση προβενεσίδης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις πενσικλοβίρης στο πλάσμα, του δραστικού μεταβολίτη της φασικλοβίρης, λόγω ανταγωνιστικής αποβολής.

Επομένως, ασθενείς που λαμβάνουν φασικλοβίρη σε δόση 500 mg τρεις φορές ημερησίως ταυτόχρονα με προβενεσίδη, θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικότητα. Εάν οι ασθενείς αισθανθούν σοβαρή ζάλη, υπνηλία, σύγχυση ή άλλες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, μπορεί να εξετάζεται μείωση της δόσης σε 250 mg τρεις φορές ημερησίως.

Η φασικλοβίρη χρειάζεται την οξειδάση της αλδεϋδης για να μετατραπεί σε πενσικλοβίρη, το δραστικό μεταβολίτη της. Η ραλοξιφαίνη έχει αποδειχθεί ισχυρός αναστολέας του ενζύμου αυτού *in vitro*. Η συγχορήγηση με ραλοξιφαίνη μπορεί να επηρεάσει το σχηματισμό της πενσικλοβίρης και έτσι μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της φασικλοβίρης. Όταν η ραλοξιφαίνη συγχορηγείται με τη φασικλοβίρη η κλινική αποτελεσματικότητα της αντι-ικής θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθείται.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία (λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) από τη χρήση της φαμισκλοβίρης σε έγκυες γυναίκες. Με βάση αυτές τις περιορισμένες πληροφορίες, τόσο η αναδρομική όσο και η προοπτική ανάλυση όλων των περιπτώσεων εγκυμοσύνης δεν απέδειξαν ότι το προϊόν προκαλεί κάποιες συγκεκριμένες δυσλειτουργίες στο έμβρυο ή κάποιες συγγενείς ανωμαλίες. Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες επιδράσεις με τη φαμισκλοβίρη ή την πενσικλοβίρη (το δραστικό μεταβολίτη της φαμισκλοβίρης). Η φαμισκλοβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν τα πιθανά οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η φαμισκλοβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η πενσικλοβίρη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εάν η κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με φαμισκλοβίρη, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του θηλασμού.

Γονιμότητα

Κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν κάποια επίδραση της φαμισκλοβίρης στη γονιμότητα των ανδρών μετά από θεραπεία μακράς διάρκειας με χορήγηση από του στόματος 250 mg δις ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.3)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, υπνηλία, σύγχυση ή άλλες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος ενώ λαμβάνουν Famvir δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η κεφαλαλγία και η ναυτία έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Αυτές ήταν γενικά ήπιες ή μέτριας φύσης και εμφανίστηκαν με παρόμοια επίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο. Όλες οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες προστέθηκαν έπειτα από τη διάθεση στην αγορά.

Συνολικά 1.587 ασθενείς έχουν λάβει φαμισκλοβίρη στις συνιστώμενες δόσεις σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο- (n=657) και ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο- (n=930) μελέτες. Η ανάλυση αυτών των κλινικών μελετών έγινε αναδρομικά για να ληφθεί η κατηγορία συχνότητας για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω. Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν ποτέ σε αυτές τις μελέτες, το άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης δεν αναμένεται να είναι υψηλότερο από 3/X (με βάση των «κανόνα των τριών»), με το X να αντιπροσωπεύει το συνολικό μέγεθος του δείγματος (n=1.587).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 2) έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Θρομβοκυτταροπενία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Σύγχυση.

Σπάνιες: Ψευδαισθήσεις.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία.
Συχνές:	Ζάλη, υπνηλία.
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συχνές:	Ναυτία, έμετος.
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές:	Μη φυσιολογικές τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες.
Σπάνιες:	Χολοστατικός ίκτερος.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές:	Εξάνθημα, κνησμός.
Όχι συχνές:	Κνίδωση, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις* (π.χ. πολύμορφο ερύθημα, Σύνδρομο Stevens-Johnson, Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση).

* Δεν αναφέρθηκαν ποτέ σε κλινικές μελέτες. Η κατηγορία βασίζεται στον «κανόνα των τριών»

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες με ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ήταν παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν στον πληθυσμό ανοσοεπαρκών ασθενών. Ναυτία, έμετος και μη φυσιολογικές τιμές στις ηπατικές δοκιμασίες αναφέρθηκαν πιο συχνά, ειδικά στις υψηλότερες δόσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία για τη φαμισκλοβίρη είναι περιορισμένη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να χορηγούνται, όπως κρίνεται κατάλληλο. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική νόσο, στους οποίους η δοσολογία της φαμισκλοβίρης δεν μειώθηκε κατάλληλα για το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας. Η πενσικλοβίρη είναι διυλίσιμη. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται κατά περίπου 75% έπειτα από αιμοκάθαρση 4 ωρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Νουκλεοσίδια και νουκλεοτίδια εξαιρουμένων αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης, ATC: JO5AB09

Μηχανισμός Δράσης

Η φαμισκλοβίρη είναι το λαμβανόμενο από το στόμα προφάρμακο της πενσικλοβίρης. Η φαμισκλοβίρη μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε πενσικλοβίρη, η οποία διαθέτει *in vitro* δραστηριότητα κατά των ιών του απλού έρπητα (HSV τύποι 1 και 2), του ιού έρπητα ζωστήρα-ανεμοβλογιάς, του ιού Epstein-Barr και του κυτταρομεγαλοϊού.

Η αντι-ική δράση της χορηγούμενης από το στόμα φαμισκλοβίρης έχει αποδειχτεί σε αρκετά ζωικά μοντέλα: αυτή η δράση οφείλεται στην *in vivo* μετατροπή σε πενσικλοβίρη. Σε μολυσμένα από ιό κύτταρα η ιική κίνηση της θυμιδίνης (TK) φωσφορυλιώνει την πενσικλοβίρη σε μία μονοφωσφορική μορφή η οποία, στη συνέχεια, μετατρέπεται από κυτταρικές κινάσες σε τριφωσφορική πενσικλοβίρη. Αυτό το τριφωσφορικό παραμένει στα προσβληθέντα κύτταρα για περίπου 12 ώρες και αναστέλλει την επιμήκυνση της αλυσίδας του ιικού DNA λόγω ανταγωνιστικής αναστολής με την τριφωσφορική δεοξυγουανοσίνη που ενσωματώνεται στο ιικό DNA κατά την αντιγραφή, και έτσι αναστέλλεται η αντιγραφή του ιικού DNA. Σε μη προσβληθέντα κύτταρα κατά τη θεραπεία με πενσικλοβίρη, οι συγκεντρώσεις πενσικλοβίρης-τριφωσφορικού είναι ελάχιστα ανιχνεύσιμες. Επομένως, η πιθανότητα τοξικότητας σε κύτταρα-ξενιστές θηλαστικών είναι χαμηλή και τα μη προσβληθέντα κύτταρα δεν είναι πιθανό να προσβληθούν από θεραπευτικές συγκεντρώσεις της πενσικλοβίρης.

Ανθεκτικότητα

Όπως με την ακυκλοβίρη, η πιο συχνή μορφή ανθεκτικότητας που συναντάται σε HSV στελέχη είναι η ανεπάρκεια στην παραγωγή του ενζύμου κινάσης της θυμιδίνης (TK). Τέτοιου είδους ανεπαρκή στελέχη TK θα αναμένετο γενικά να εμφανίζουν διασταυρούμενη ανθεκτικότητα στην πενσικλοβίρη και στην ακυκλοβίρη.

Αποτελέσματα από 11 παγκόσμιες κλινικές μελέτες με πενσικλοβίρη (τοπικές ή ενδοφλέβιες φαρμακευτικές μορφές) ή με φαμισκλοβίρη σε ανοσοεπαρκείς ή ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων μελετών με διάρκειας έως 12 μηνών θεραπεία με φαμισκλοβίρη, έδειξαν μικρή συνολική συχνότητα απομονωθέντων στελεχών με ανθεκτικότητα στην πενσικλοβίρη: 0,2% (2/913) σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς και 2,1% (6/288) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Τα ανθεκτικά απομονωθέντα στελέχη βρέθηκαν κυρίως στην αρχή της θεραπείας ή σε ομάδα ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και δεν εμφάνιζαν ανθεκτικότητα κατά τη διάρκεια ή έπειτα από τη θεραπεία με φαμισκλοβίρη ή πενσικλοβίρη μόνο σε δύο ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες τόσο σε ανοσοεπαρκείς όσο και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με μη επιτεπλεγμένο έρπητα ζωστήρα, η φαμισκλοβίρη ήταν αποτελεσματική στην εξάλειψη των βλαβών. Μια ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική μελέτη απέδειξε ότι η φαμισκλοβίρη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του οφθαλμικού έρπητα ζωστήρα σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς.

Η αποτελεσματικότητα της φαμισκλοβίρης σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς με πρώτο επεισόδιο έρπητα των γεννητικών οργάνων αποδείχθηκε σε τρεις μελέτες ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο. Δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς και μία ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε προσβεβλημένους από HIV ασθενείς με υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων απέδειξαν ότι η φαμισκλοβίρη ήταν αποτελεσματική.

Δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο 12-μηνες μελέτες σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς με υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων απέδειξαν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν φαμισκλοβίρη είχαν σημαντική μείωση των υποτροπών σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και μη ελεγχόμενες μελέτες με διάρκεια μέχρι 16 εβδομάδες απέδειξαν ότι η φαμισκλοβίρη ήταν αποτελεσματική στην καταστολή του υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ασθενείς που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV. Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη απέδειξε ότι η φαμισκλοβίρη μειώνει σημαντικά το ποσοστό των ημερών με συμπτωματική και ασυμπτωματική αναπαραγωγή του HSV.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Απορρόφηση

Η φαμισκλοβίρη είναι το από του στόματος χορηγούμενο προ-φάρμακο της αντι-ικής δραστικής ένωσης πενσικλοβίρη. Έπειτα από την από του στόματος χορήγηση, η φαμισκλοβίρη απορροφάται ταχέως και εκτενώς και μετατρέπεται σε πενσικλοβίρη. Η βιοδιαθεσιμότητα της πενσικλοβίρης έπειτα από την από του στόματος χορήγηση της φαμισκλοβίρης ήταν 77%. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση της πενσικλοβίρης στο πλάσμα, έπειτα από χορήγηση μιας δόσης φαμισκλοβίρης 125 mg, 250 mg, 500 mg και 750 mg, ήταν 0,8 μικρογραμμάρια/ml, 1,6 μικρογραμμάρια/ml, 3,3 μικρογραμμάρια/ml και 5,1 μικρογραμμάρια/ml, αντίστοιχα, και εμφανίστηκε σε μέσο χρόνο 45 λεπτών έπειτα από τη χορήγηση της δόσης.

Οι καμπύλες συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου της πενσικλοβίρης είναι παρόμοιες έπειτα από τη χορήγηση μονής και επαναλαμβανόμενης (τρεις φορές ημερησίως και δις ημερησίως) δόσης, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει συσσώρευση της πενσικλοβίρης κατά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων φαμισκλοβίρης.

Ο βαθμός της συστηματικής διαθεσιμότητας (AUC) της πενσικλοβίρης από τη χορηγούμενη από το στόμα φαμισκλοβίρη παραμένει ανεπηρέαστος από την τροφή.

Κατανομή

Η πενσικλοβίρη και η πρόδρομη μορφή της 6-δεοξυ εμφανίζουν πτωχή (< 20%) δέσμευση στις πρωτεΐνες πλάσματος.

Μεταβολισμός και απέκκριση

Η φαμισκλοβίρη αποβάλλεται, κυρίως ως πενσικλοβίρη και ως 6-δεοξυ πρόδρομη μορφή της, οι οποίες απεκκρίνονται στα ούρα. Δεν έχει ανιχνευτεί αναλλοίωτη φαμισκλοβίρη στα ούρα. Η σωληναριακή απέκκριση συμβάλλει στην αποβολή της πενσικλοβίρης από τους νεφρούς.

Η τελική ημιζωή της πενσικλοβίρης στο πλάσμα έπεται από μονή και επαναλαμβανόμενη δόση φαμισκλοβίρης είναι περίπου 2 ώρες.

Προκλινικές μελέτες απέδειξαν ότι δεν υπάρχει κανένα δυναμικό για επαγωγή των ενζύμων του κυττοχρώματος P450 και αναστολή του CYP3A4.

Χαρακτηριστικά σε ειδικούς πληθυσμούς

Ασθενείς με λοίμωξη έρπητα ζωστήρα

Η μη επιπλεγμένη λοίμωξη έρπητα ζωστήρα δεν αλλοιώνει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της πενσικλοβίρης, όπως μετράται έπεται από τη χορήγηση φαμισκλοβίρης από το στόμα. Η τελική ημιζωή της πενσικλοβίρης σε ασθενείς με έρπητα ζωστήρα ήταν 2,8 ώρες και 2,7 ώρες, αντίστοιχα, έπεται από μονές και επαναλαμβανόμενες δόσεις φαμισκλοβίρης.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η φαινομενική κάθαρση πλάσματος, η νεφρική κάθαρση και η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης της πενσικλοβίρης από το πλάσμα μειώθηκαν γραμμικά με μείωση της νεφρικής λειτουργίας, έπεται από τη χορήγηση μονής και επαναλαμβανόμενης δόσης. Η τροποποίηση της δοσολογίας είναι απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε το βαθμό της συστηματικής διαθεσιμότητας της πενσικλοβίρης έπεται από τη χορήγηση φαμισκλοβίρης από το στόμα. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η φαρμακοκινητική της πενσικλοβίρης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η μετατροπή της φαμισκλοβίρης στο δραστικό μεταβολίτη πενσικλοβίρη μπορεί να είναι ανεπαρκής σε αυτούς τους ασθενείς με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις πενσικλοβίρης στο πλάσμα, και πιθανώς μείωση της αποτελεσματικότητας της φαμισκλοβίρης.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών)

Με βάση συγκρίσεις μεταξύ μελετών, η μέση AUC της πενσικλοβίρης ήταν περίπου 30% υψηλότερη και η νεφρική κάθαρση της πενσικλοβίρης περίπου 20% χαμηλότερη έπεται από τη χορήγηση φαμισκλοβίρης από το στόμα σε ηλικιωμένους εθελοντές (65-79 ετών) σε σύγκριση με νεότερους εθελοντές. Εν μέρει αυτές οι διαφορές ενδέχεται να οφείλονται σε διαφορές στη νεφρική λειτουργία μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας με βάση την ηλικία, εκτός εάν η νεφρική λειτουργία εμφανίζει διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο

Μικρές διαφορές στην κάθαρση της πενσικλοβίρης από τους νεφρούς έχουν αναφερθεί μεταξύ ανδρών και γυναικών και αποδόθηκαν στις σχετιζόμενες με το φύλο διαφορές που εμφανίζει η νεφρική λειτουργία. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης με βάση το φύλο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Γονοτοξικότητα

Η φαρμακική ουσία δεν βρέθηκε να είναι γονοτοξική σε ολοκληρωμένους αλληλάλληλους *in vivo* και *in vitro* ελέγχους που έχουν σχεδιαστεί για τον εντοπισμό γονιδιακών μεταλλάξεων, χρωμοσωμικών βλαβών και επιδιορθώσιμων βλαβών στο DNA. Η πενσικλοβίρη, όπως και άλλες ουσίες αυτής της κατηγορίας, έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί χρωμοσωμικές βλάβες, αλλά δεν προκάλεσε γονιδιακή μετάλλαξη σε κυτταρικά συστήματα βακτηρίων ή θηλαστικών, ούτε υπήρξαν ενδείξεις αυξημένης *in vitro* επιδιόρθωσης του DNA.

Καρκινογένεση

Σε υψηλές δόσεις σε θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινώματος του μαστού, ενός είδους όγκου που παρατηρείται συχνά σε αυτό το στέλεχος αρουραίων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη καρκινογένεσης. Η επίπτωση της νεοπλασίας σε αρσενικούς αρουραίους ή σε ποντικούς και των δύο φύλων δεν επηρεάστηκε.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Μειωμένη γονιμότητα (συμπεριλαμβανομένων ιστοπαθολογικών αλλαγών στους όρχεις, αλλαγές στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων, μειωμένη συγκέντρωση και κινητικότητα σπερματοζωαρίων και μειωμένη γονιμότητα) παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν 500 mg/kg/ημέρα. Επίσης, εκφυλιστικές αλλαγές του επιθηλίου των όρχεων σημειώθηκαν σε γενικές μελέτες τοξικότητας. Αυτό το εύρημα ήταν αναστρέψιμο και παρατηρήθηκε και με άλλες ουσίες αυτής της κατηγορίας. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν αρνητικές επιδράσεις στη γονιμότητα θηλυκών ατόμων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

φαμσικλοβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

φαμσικλοβίρη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Famvir και συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

φαρμασικλοβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για το Famvir χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Famvir και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Famvir
3. Πώς να πάρετε το Famvir
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Famvir
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ FAMVIR ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Famvir είναι ένα αντι-ιικό φάρμακο. Σταματά την αναπαραγωγή του ιού που προσβάλλει τον οργανισμό. Καθώς ο ιός αναπαράγεται πολύ νωρίς στην πορεία της λοίμωξης, θα ωφεληθείτε περισσότερο από τη θεραπεία εάν πάρετε το Famvir μόλις εμφανιστούν τα πρώτα συμπτώματα.

Το Famvir χρησιμοποιείται για τη θεραπεία δύο τύπων ιικών λοιμώξεων στους ενήλικες:

- Ζωστήρας (έρπης ζωστήρας) ο οποίος είναι μια ιική λοίμωξη που προκαλείται από έναν ιό που ονομάζεται ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (πρόκειται για τον ίδιο ιό που προκαλεί την ανεμοβλογιά). Το Famvir σταματά την εξάπλωση του ιού στον οργανισμό προκειμένου να επέλθει ταχύτερα η ίαση.
- Το Famvir χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα με εντόπιση γύρω από το μάτι ή ακόμα και στο ίδιο το μάτι (οφθαλμικός ζωστήρας)
- Έρπης των γεννητικών οργάνων. Ο έρπητας των γεννητικών οργάνων είναι μια ιογενής λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό του απλού έρπητα τύπου 1 ή 2 και μεταδίδεται συνήθως μέσω της σεξουαλικής επαφής. Προκαλεί φλύκταινες και αίσθημα καύσου ή κνησμό στην περιοχή γύρω από τα γεννητικά όργανα, που μπορεί να συνοδεύονται από πόνο. Το Famvir χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από έρπητα των γεννητικών οργάνων σε ενήλικες. Όσοι παρουσιάζουν συχνά επεισόδια έρπητα των γεννητικών οργάνων μπορούν επίσης να πάρουν το Famvir για να αποτρέψουν τα περιστατικά επίθεσης του ιού.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ FAMVIR

Μην πάρετε το Famvir

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη φαρμικολοβίρη, σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Famvir που αναφέρεται στην παράγραφο 6 ή στην πενσικλοβίρη (δραστικός μεταβολίτης της φαρμικολοβίρης και ένα συστατικό μερικών άλλων φαρμάκων).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός **συμβουλευτείτε τον γιατρό σας**.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Famvir

- Εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με τους νεφρούς σας (ή εάν είχατε προβλήματα πριν). Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας δώσει χαμηλότερη δόση Famvir.
- Εάν έχετε πρόβλημα με το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας.
- Εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με το συκώτι σας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας προτού πάρετε το Famvir.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Το Famvir δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Πρόληψη της μετάδοσης του έρπητα των γεννητικών οργάνων

Εάν παίρνετε Famvir για τη θεραπεία ή την καταστολή του έρπητα των γεννητικών οργάνων ή εάν είχατε έρπητα των γεννητικών οργάνων στο παρελθόν, θα πρέπει να έχετε ασφαλείς σεξουαλικές επαφές, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης προφυλακτικών. Αυτό είναι σημαντικό για την πρόληψη της μετάδοσης της λοίμωξης στους άλλους. Δεν θα πρέπει να έχετε σεξουαλική επαφή εάν έχετε έλκη ή φυσαλίδες στα γεννητικά όργανα.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- Ραλοξιφαίνη (χρησιμοποιείται για την αποτροπή και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης).
- Προβενεσίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα που σχετίζονται με αρθρίτιδα και για την αύξηση στο αίμα των επιπέδων των αντιβιοτικών τύπου πενικιλίνης), ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που μπορεί να επηρεάσει τους νεφρούς σας.

Λήψη του Famvir με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε το Famvir με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Εάν είστε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό σας. Το Famvir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός κι αν κρίνεται απολύτως αναγκαίο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους που ενέχει η λήψη του Famvir κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας. Το Famvir δε πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας εκτός κι αν κρίνεται απολύτως αναγκαίο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους που ενέχει η λήψη του Famvir κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Famvir μπορεί να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή σύγχυση. **Μην οδηγείτε ή μη χειρίζεστε μηχανές**, εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα όσο παίρνετε το Famvir.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Famvir

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, π.χ. λακτόζη επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Τα δισκία Famvir 125 mg, 250 mg, και 500 mg περιέχουν λακτόζη.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ FAMVIR

Πάντοτε να παίρνετε το Famvir αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η ημερήσια δόση και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από το είδος της ιογενούς λοίμωξης από την οποία πάσχετε – βλέπε παρακάτω. Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει τη σωστή δόση.
- Για τα βέλτιστα αποτελέσματα ξεκινήστε τη λήψη του φαρμάκου όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά την εμφάνιση των πρώτων σημείων και συμπτωμάτων.
- Αποφύγετε κάθε σεξουαλική επαφή με οποιονδήποτε εάν εμφανίζετε συμπτώματα έρπητα γεννητικών οργάνων - ακόμα και εάν έχετε ξεκινήσει θεραπεία με Famvir. Αυτό γίνεται γιατί μπορεί να μεταδώσετε τη λοίμωξη από έρπητα στο/στη σύντροφό σας.
- Εάν αντιμετωπίζετε ή αντιμετωπίζατε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει μικρότερη δόση Famvir.

Δοσολογία για έρπητα ζωστήρα

Εάν έχετε φυσιολογικό ανοσολογικό σύστημα, η συνιστώμενη δόση είναι

- ένα δισκίο των 500 mg, τρεις φορές την ημέρα, επί επτά ημέρες

Εάν έχετε μειωμένο ανοσολογικό σύστημα, η συνιστώμενη δόση είναι

- ένα δισκίο των 500 mg, τρεις φορές την ημέρα, επί δέκα ημέρες

Δοσολογία για έρπητα των γεννητικών οργάνων

Η δόση εξαρτάται από την κατάσταση του ανοσολογικού συστήματός σας και από το στάδιο της λοίμωξης σας.

Εάν έχετε φυσιολογικό ανοσολογικό σύστημα, οι δόσεις είναι όπως παρακάτω:

Για το *πρώτο επεισόδιο*, η συνιστώμενη δόση είναι:

- ένα δισκίο των 250 mg τρεις φορές την ημέρα, επί πέντε ημέρες.

Για τη *θεραπεία περαιτέρω επεισοδίων*, η συνιστώμενη δόση είναι:

- ένα δισκίο των 125 mg δυο φορές την ημέρα, επί πέντε ημέρες.

Για την *πρόληψη μελλοντικών επεισοδίων*, η συνιστώμενη δόση είναι:

- ένα δισκίο των 250 mg δυο φορές την ημέρα.

Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο διάστημα θα χρειαστεί να συνεχίσετε να παίρνετε τα δισκία.

Εάν έχετε μειωμένο ανοσολογικό σύστημα, οι δόσεις είναι όπως παρακάτω:

Για τη *θεραπεία του τρέχοντος επεισοδίου*, η συνιστώμενη δόση είναι:

- ένα δισκίο των 500 mg δυο φορές την ημέρα, επί επτά ημέρες.

Για την *πρόληψη μελλοντικών επεισοδίων*, η συνιστώμενη δόση είναι:

- ένα δισκίο των 500 mg δυο φορές την ημέρα.

Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο διάστημα θα χρειαστεί να συνεχίσετε να παίρνετε τα δισκία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Famvir από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από όσα έπρεπε να πάρετε ή εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επισκεφτείτε αμέσως τον γιατρό σας ή κάποιο νοσοκομείο για συμβουλές. Επιδείξτε τη συσκευασία των δισκίων.

Η λήψη πολύ περισσότερου Famvir μπορεί να επηρεάσει τους νεφρούς. Σε άτομα τα οποία έχουν ήδη προβλήματα με τους νεφρούς μπορεί, σπάνια, εάν η δόση τους δε μειωθεί σωστά να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Famvir

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση του Famvir, πρέπει να την αναπληρώσετε μόλις το θυμηθείτε. Έπειτα πάρτε την επόμενη δόση σας όπως είναι προγραμματισμένη. Ωστόσο, μην πάρετε δύο δόσεις με χρονική απόσταση μεταξύ τους μικρότερη της μίας ώρας· σε αυτή την περίπτωση πρέπει να παραλείψετε τη δόση που ξεχάσατε. Επιπλέον, μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Σε περίπτωση που έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Famvir μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι παρενέργειες που προκαλούνται από το Famvir είναι συνήθως ήπιες προς μέτριας βαρύτητας.

Η συχνότητα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω καθορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

- πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)
- συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 100 ασθενείς)
- όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 1.000 ασθενείς)
- σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 10.000 ασθενείς)
- πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς)

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του Famvir είναι:

- **Σοβαρή φλυκταίνωση** του δέρματος ή των βλεννογόνων των χειλιών, των ματιών, του στόματος, των ρινικών διόδων ή των γεννητικών οργάνων (αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας σοβαρής αλλεργικής δερματικής αντίδρασης, για την συχνότητα βλ. παρακάτω).
- **Ανεξήγητοι μώλωπες**, κόκκινες ή μοβ κηλίδες στο δέρμα ή **ρινορραγίες** (αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων, για την συχνότητα βλ. παρακάτω).

Εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή επισκεφτείτε το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Πονοκέφαλος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ναυτία
- Έμετος
- Ζάλη
- Υπνηλία
- Εξάνθημα
- Κνησμός
- Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας με μη φυσιολογικά αποτελέσματα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Σύγχυση
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ψευδαισθήσεις (να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα)
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή/και των ματιών
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ FAMVIR

- Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Famvir μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ημερομηνία λήξης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
- Να μη χρησιμοποιείτε το Famvir εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί φθορά ή φέρει ενδείξεις αλλοίωσης.
- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Famvir

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του Famvir και περιεχόμενο συσκευασίας

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (EOX) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]