

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro de la UE / EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dinamarca	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dinamarca	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro de la UE / EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francia	Oravir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francia	Oravir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Alemania	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Alemania	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Alemania	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro de la UE / EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Alemania	Famciclovir-Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Alemania	Famciclovir-Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Alemania	Famciclovir-SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Alemania	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro de la UE / EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungria	Famvir [®]	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungria	Famvir [®]	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dinamarca	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dinamarca	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

Estado miembro de la UE / EEE	Titular de la autorización de comercialización	Marca de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	750 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

Estado miembro de la UE / EEE	Titular de la autorización de comercialización	Marca de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Alemania	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Alemania	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Alemania	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Países Bajos	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro de la UE / EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. P.O. Box241 6800 LZ Arnhem Países Bajos	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. P.O. Box241 6800 LZ Arnhem Países Bajos	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona España	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona España	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona España	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona España	Famvir	750 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suecia	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suecia	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro de la UE / EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suecia	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	125 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	250 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	500 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	750 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO
PRESENTADOS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE FAMVIR Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Famvir (famciclovir) fue incluido en la lista de productos para los que se solicitaba la armonización del resumen de las características del producto (RCP), por lo que se inició un procedimiento de arbitraje para resolver las divergencias y armonizar los RCP autorizados en cada país en toda Europa. El procedimiento de arbitraje abarcó todas las dosis (125 mg, 250 mg, 500 mg y 750 mg) y licencias. El famciclovir es el profármaco oral del penciclovir, un antiviral análogo de nucleósidos que tiene actividad frente a los tipos 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) del virus del herpes simple y el virus de la varicela zóster (VVZ).

Tras su administración oral, el famciclovir es objeto de un extenso metabolismo de primer paso para su transformación en penciclovir. La biodisponibilidad absoluta de penciclovir tras la administración de famciclovir es del 77 %.

En las células infectadas, el penciclovir se convierte rápidamente, por acción de la timidina cinasa viral, a monofosfato de penciclovir que, a su vez, se convierte en trifosfato de penciclovir por acción de las cinasas celulares. El trifosfato de penciclovir se parece al trifosfato de desoxiguanosina (dGTP), un componente del ADN. La ADN polimerasa viral incorpora erróneamente el análogo de nucleósidos, trifosfato de penciclovir, a la cadena de ADN viral en crecimiento en lugar del dGTP, lo que hace que se termine la cadena de ADN viral y se detenga la replicación del virus. Por lo tanto, el penciclovir es un viroestático. El penciclovir alcanza su concentración plasmática máxima en la hora siguiente a su administración.

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

Se observaron varias diferencias en las indicaciones de Famvir en los RCP aprobados en cada Estado miembro.

Tras examinar los datos disponibles y los conocimientos científicos actuales, el CHMP consideró las siguientes indicaciones armonizadas:

Infecciones por el virus de la varicela zóster (VVZ) – herpes zóster

Famvir está indicado para

- el tratamiento del **herpes zóster** y el herpes zóster **oftálmico** en adultos **inmunocompetentes** (ver sección 4.4);
- el tratamiento de herpes zóster en adultos **inmunodeprimidos** (ver sección 4.4).

Infecciones por el virus del herpes simple (VHS) – herpes genital

Famvir está indicado para

- el tratamiento de episodios **iniciales y recurrentes** causados por el herpes genital en adultos **inmunocompetentes**;
- el tratamiento de episodios **recurrentes** de herpes genital en adultos **inmunodeprimidos**;
- la supresión del herpes genital **recurrente** en adultos **inmunocompetentes e inmunodeprimidos**.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes infectados por el VHS e inmunodeprimidos por otras causas distintas a la infección por el VIH¹ (ver sección 5.1).

A continuación se resumen los debates mantenidos sobre cada indicación.

a) HERPES ZÓSTER EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES E INMUNODEPRIMIDOS

Los estudios fundamentales 007 y 008 constituyeron la base para los expedientes de registro iniciales. El estudio 007 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y controlado con tratamiento activo. El estudio 008 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

¹ VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

En ambos se reclutó a pacientes inmunocompetentes con infecciones por herpes zóster no complicadas. El criterio principal de valoración de la eficacia en ambos casos fue el tiempo transcurrido hasta la formación completa de costras de las lesiones en el principal dermatoma afectado en la población por intención de tratar (IT). Los criterios de valoración secundarios fueron el tiempo transcurrido hasta la desaparición de todas las vesículas, úlceras y costras; la duración de la diseminación viral; el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor agudo, y la duración de la neuralgia postherpética (NPH).

En el estudio 008 se observaron diferencias estadísticamente significativas entre famciclovir 750 mg administrado tres veces al día y placebo en relación con el criterio de valoración principal y algunos de los secundarios. No obstante, se cuestionó la utilización de un placebo como elemento de comparación al disponerse de un tratamiento activo: aciclovir. El CHMP se mostró de acuerdo en que el famciclovir reduce significativamente el tiempo transcurrido hasta la desaparición de los signos cutáneos de herpes zóster. En el tratamiento agudo del herpes zóster, la administración de famciclovir 750 mg tres veces al día acortó el tiempo transcurrido hasta la formación completa de costras en comparación con placebo, y tanto la dosis de 750 mg como la de 500 mg tres veces al día acortaron el tiempo transcurrido hasta la desaparición de las vesículas y el tiempo hasta la desaparición de las úlceras. Se consideró que el diseño del estudio 007 presentaba algunas deficiencias. No se demostró superioridad con respecto a los criterios de valoración principales, ni se pudo establecer la ausencia de inferioridad a partir de unos resultados que no fueron estadísticamente diferentes. Aún así, se consideró que los datos servían de apoyo.

El estudio 086 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y controlado con tratamiento activo. Se incluyó a pacientes inmunodeprimidos tras recibir un trasplante de médula ósea o de un órgano sólido o tratamiento oncológico y que presentaban infección por herpes zóster no complicada.

El criterio principal de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que presentaron lesiones nuevas durante el tratamiento con la medicación del estudio. Los criterios secundarios de la eficacia fueron el tiempo transcurrido hasta la formación completa de costras en las lesiones, el tiempo transcurrido hasta la curación completa y las evaluaciones del dolor y la diseminación viral. El famciclovir fue eficaz para el tratamiento del herpes zóster en pacientes inmunodeprimidos. Fue equivalente al aciclovir en la prevención de la formación de lesiones nuevas y no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en ninguno de los criterios de eficacia. Además, la administración menos frecuente del famciclovir aumentó la aceptación por los pacientes. No obstante, se observó que aunque los criterios de valoración secundarios no indicaban ninguna diferencia, el estudio no tenía potencia suficiente para demostrar la ausencia de inferioridad.

Tras examinar los datos disponibles, el CHMP estuvo de acuerdo en que podía recomendarse la indicación del tratamiento del herpes zóster en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.

b) ZÓSTER OFTÁLMICO EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES

El estudio 098 fue un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, en el que se comparó famciclovir 500 mg tres veces al día con aciclovir 800 mg 5 veces al día. Se incluyó a pacientes con herpes zóster localizado que afectaba a la rama oftálmica del nervio trigémino. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la proporción de pacientes que presentaron alguna manifestación ocular durante el estudio (fase de tratamiento de 7 días y período de seguimiento de 6 meses).

La proporción de pacientes que presentaron alguna manifestación ocular durante el estudio fue semejante entre los que recibieron famciclovir y los que recibieron aciclovir. La proporción de pacientes con manifestaciones oculares intensas también fue similar en los dos grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que experimentaron pérdida de la agudeza visual durante el estudio fue dos veces superior en el grupo de aciclovir que en el grupo de famciclovir. No se observaron diferencias significativas en los criterios de valoración principal y secundarios de la eficacia.

El CHMP se mostró de acuerdo en que los tratamientos activos conseguían reducir la tasa de complicaciones del zóster oftálmico, aunque no está claro en qué grado. En ese momento, los beneficios clínicos del tratamiento con aciclovir estaban claramente demostrados y el aciclovir era el tratamiento de referencia para reducir las complicaciones oculares asociadas al zóster oftálmico. Por consiguiente, en el estudio no se incluyó un grupo placebo, lo que pone en duda las observaciones

sobre la eficacia absoluta de los antivirales para la prevención de complicaciones oculares en este estudio. No obstante, en comparación con las publicaciones sobre casos de pacientes no tratados o tratados con placebo, el famciclovir redujo aparentemente algunas manifestaciones oculares importantes.

El CHMP aceptó que los datos disponibles respaldaban la indicación del tratamiento del zóster oftálmico en pacientes inmunocompetentes.

c) EPISODIOS INICIALES Y RECURRENTES DE HERPES GENITAL EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES Y EPISODIOS RECURRENTES EN ADULTOS INMUNODEPRIMIDOS

Los estudios 004, 011, y 040 fueron estudios aleatorizados y multicéntricos. Se utilizó aciclovir como tratamiento de comparación y el criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta el cese de la diseminación viral. Los estudios 035 y 036 fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, diseñados para comparar la eficacia y la seguridad de tres dosis de famciclovir (125 mg, 250 mg, 500 mg) con las de un placebo para el tratamiento agudo de un episodio recurrente de herpes genital. Los pacientes debían presentar lesiones en la zona genital. Estos estudios demostraron que el famciclovir era significativamente mejor que el placebo en el tratamiento del herpes genital recurrente. Sin embargo, la elección del control con placebo en los dos estudios era cuestionable. Los estudios fundamentales se realizaron con diferentes dosis de famciclovir.

El estudio 083 se presentó para demostrar la eficacia en pacientes inmunodeprimidos con infección por el virus del herpes simple. Se trató de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con aciclovir, doble ciego y con doble simulación, de famciclovir frente a aciclovir en el tratamiento episódico iniciado en la consulta de infecciones recurrentes mucocutáneas por el virus del herpes simple en pacientes infectados por el VIH. Con el fin de evaluar los efectos del tratamiento en cuanto al criterio principal de eficacia, se utilizaron intervalos de confianza para la diferencia en las proporciones (famciclovir menos aciclovir). El famciclovir se consideró equivalente al aciclovir si el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95 % era inferior al 15 %. Los criterios de valoración secundarios fueron la proporción de pacientes que presentaron lesiones nuevas durante el período del estudio (incluido el período sin medicación del estudio), el tiempo transcurrido hasta la curación completa, el tiempo hasta el cese de la diseminación viral y el tiempo hasta la desaparición del dolor producido por las lesiones. El estudio 083 demostró que famciclovir era tan eficaz como el aciclovir frente al herpes simple en los pacientes infectados por el VIH.

El CHMP se mostró de acuerdo en que los datos disponibles respaldaban las indicaciones de tratamiento de episodios iniciales y recurrentes de herpes genital en pacientes inmunocompetentes y tratamiento de episodios recurrentes de herpes genital en pacientes inmunodeprimidos.

d) SUPRESIÓN DEL HERPES GENITAL RECURRENTE EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES E INMUNODEPRIMIDOS

Para respaldar el beneficio terapéutico del famciclovir en el tratamiento supresor del herpes genital, se presentaron un estudio de búsqueda de dosis (estudio 024) y dos estudios fundamentales (estudios 033 y 049) en pacientes inmunocompetentes, así como un estudio de búsqueda de dosis (estudio 102) en pacientes inmunodeprimidos.

Todos los estudios de supresión del herpes genital incluyeron un grupo control con placebo. Los estudios fundamentales 033 y 049 en pacientes inmunocompetentes fueron ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad fueron asignados aleatoriamente a recibir famciclovir (125 mg tres veces al día, 250 mg dos veces al día, o 250 mg tres veces al día.) o placebo durante 52 semanas. La población de pacientes estaba formada por pacientes que eran candidatos al tratamiento supresor. Los resultados de los estudios 033 y 049 demostraron un efecto significativo del famciclovir en la supresión del herpes genital recurrente. El estudio 024 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó el tiempo transcurrido hasta la primera recidiva. Los resultados demostraron que las dos pautas posológicas (125 mg y 250 mg dos veces al día) eran significativamente mejores que el placebo. La mayoría de los análisis realizados evidenciaron que sólo famciclovir 250 mg dos veces al día lograba resultados significativamente mejores que el placebo.

El estudio 102 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados, para evaluar la seguridad y la eficacia del famciclovir oral en la supresión del herpes genital recurrente sintomático y asintomático en pacientes infectados por el VIH. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir famciclovir 500 mg o placebo dos veces al día durante 8 semanas, seguidas de un período de lavado de 7 días y, a continuación, de un segundo período de 8 semanas durante el cual los pacientes recibieron el tratamiento que no se les había administrado durante el primer período. El criterio principal de eficacia fue el número (%) de días de diseminación del virus desde la región anogenital. Los criterios secundarios de eficacia más importantes fueron el número (%) de días de diseminación del virus desde cualquier región y el número (%) de días de diseminación viral específica de cada región durante cada período de tratamiento.

Todos los pacientes que comenzaron a recibir la medicación del estudio durante el período 1 se incluyeron en el análisis IT correspondiente a ese período. En total, se reclutó y trató a 48 pacientes, de los cuales sólo 27 completaron el estudio. Un total de 14 pacientes se retiraron durante el período 1 y siete lo hicieron durante el período 2. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto al momento de la retirada. Se consideró que la duración del estudio era demasiado breve para realizar una evaluación fiable de la eficacia profiláctica del famciclovir. No obstante, se advirtió que la proporción de pacientes que presentaron diseminación viral desde la región anogenital durante el período 1 fue aproximadamente 4 veces mayor en el grupo placebo que en el grupo tratado con famciclovir, y las diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a la proporción de pacientes con diseminación fueron estadísticamente significativas tanto en el período 1 como en los análisis tras el cruce de los grupos.

El CHMP reconoció que no se había realizado ningún estudio comparativo con aciclovir. Sin embargo, se mostró de acuerdo en que los datos disponibles respaldaban la indicación de supresión del herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes e inmunodeprimidos.

Sección 4.2: Posología y forma de administración

HERPES ZÓSTER

HERPES ZÓSTER EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES

Se estudiaron distintas dosis y pautas posológicas (dos veces al día, tres veces al día) en varios ensayos clínicos. Tras examinar los datos disponibles, el CHMP consideró que la pauta de 500 mg tres veces al día parecía más eficaz que la de 250 mg tres veces al día en cuanto a los criterios de valoración estudiados. La pauta de 750 mg tres veces al día no mostró ninguna ventaja en comparación con la de 500 mg tres veces al día.

El CHMP aceptó la posología de 500 mg tres veces al día durante un período de 7 días para esta indicación.

HERPES ZÓSTER EN ADULTOS INMUNODEPRIMIDOS

En el estudio 086, un grupo de pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster recibieron tratamiento durante 10 días con famciclovir 500 mg tres veces al día o con aciclovir 800 mg tres veces al día. Se eligió la pauta posológica de famciclovir 500 mg tres veces al día como representación de la dosis máxima aprobada para el herpes zóster en pacientes inmunocompetentes. La duración del tratamiento se estableció en 10 días para lograr la máxima eficacia en esta población «de riesgo».

El CHMP consideró que el estudio presentado en apoyo de esta indicación (086) adolecía de algunas deficiencias (por ejemplo, relevancia dudosa del criterio de valoración principal «formación de lesiones nuevas durante el tratamiento», potencia insuficiente del estudio para la comparación de criterios de valoración secundarios), pero los datos indicaban una eficacia similar de famciclovir y aciclovir 800 mg 5 veces al día. La pauta posológica propuesta (500 mg dos veces al día) se corresponde además con las recomendaciones actuales y con los RCP aprobados en la gran mayoría de los Estados miembros.

ZÓSTER OFTÁLMICO EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES

En el estudio 098 se demostró que famciclovir 500 mg tres veces al día era no inferior a aciclovir 800 mg 5 veces al día. Se señaló que esta dosis se corresponde también con las recomendaciones de las publicaciones actuales (*Dworkin RH y cols., Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Supl.1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Supl. 2): 35A-39A*). No se observaron discrepancias entre los Estados miembros en cuanto a la posología recomendada para esta indicación. El CHMP advirtió que el estudio 098 parecía aceptable con respecto al diseño y los resultados. Se pudo aceptar la dosis propuesta de 500 mg tres veces al día de famciclovir durante 7 días.

HERPES GENITAL

ADULTOS INMUNOCOMPETENTES

EPISODIO INICIAL (PRIMERO)

En los estudios fundamentales (004, 011, 040) se investigaron varias dosis. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos de dosis de famciclovir y aciclovir en cuanto a los criterios principales de eficacia en los tres ensayos clínicos. En el estudio 004, la dosis de famciclovir de 750 mg tres veces al día no fue superior a 250 mg tres veces al día ni a 500 mg tres veces al día en cuanto a los criterios principales de valoración de la eficacia, por lo que no se incluyó en estudios posteriores.

En el grupo de famciclovir 125 mg, la eficacia fue aparentemente menor con respecto a algunos criterios de valoración que en los grupos que recibieron dosis más altas, una observación que se repitió en los dos estudios. La dosis de famciclovir de 125 mg también pareció ser inferior a las dosis más altas en los pacientes con episodios iniciales que presentaron lesiones nuevas después de comenzar el tratamiento antiviral. Como los episodios iniciales suelen ser más intensos que los episodios recurrentes (*Sacks, 1995*), se consideró que una dosis inicial de 125 mg de famciclovir sería menos eficaz que una dosis más alta. No se observaron diferencias en los resultados de eficacia entre las dosis de 250 mg y 500 mg de famciclovir. Todas las dosis de famciclovir se toleraron bien y no observaron diferencias en la naturaleza ni en la frecuencia de los acontecimientos adversos entre las diferentes dosis de famciclovir. Por consiguiente, se eligió la dosis de 250 mg de famciclovir como la dosis mínima eficaz para el tratamiento de un episodio inicial de herpes genital.

TRATAMIENTO EPISÓDICO DEL HERPES RECURRENTE Y SUPRESIÓN DEL HERPES RECURRENTE. No se observaron incoherencias en el tratamiento episódico entre Estados miembros, por lo que la posología de 125 mg dos veces al día durante cinco días se consideró aceptable para esta indicación.

En cuanto a la supresión, la posología de 250 mg dos veces al día se corresponde con las directrices actuales. En los dos estudios fundamentales se investigaron tres pautas: 125 mg tres veces al día, 250 mg dos veces al día y 250 mg tres veces al día. Todas ellas fueron superiores al placebo en cuanto a los dos criterios de valoración principales y se consideraron relevantes. En los estudios 033 y 049 no se observó ninguna relación entre dosis y respuesta.

El CHMP destacó que la dosis diaria recomendada para el tratamiento episódico del herpes genital recurrente (125 mg dos veces al día) en pacientes inmunocompetentes era menor que la dosis recomendada para la supresión (250 mg dos veces al día). Las dosis elegidas para el tratamiento episódico y la supresión del herpes genital recurrente en pacientes inmunocompetentes se determinaron en ensayos repetidos, de dosis múltiples y controlados con placebo.

Se presentaron dos estudios (035 y 036) para examinar tres dosis (125 mg, 250 mg y 500 mg dos veces al día durante cinco días) en el tratamiento episódico del herpes genital recurrente en pacientes inmunocompetentes. Las tres dosis fueron significativamente superiores al placebo en cuanto al tiempo transcurrido hasta la curación de las lesiones, la desaparición de los síntomas y el cese de la diseminación viral. No se observaron diferencias de eficacia entre los tres grupos de tratamiento activo. En conjunto, no se apreciaron diferencias en la naturaleza, la frecuencia ni la intensidad de los acontecimientos adversos entre los tres grupos de tratamiento activo y el grupo placebo. Por consiguiente, la dosis mínima eficaz identificada fue de 125 mg dos veces al día.

La pauta posológica para la supresión del herpes genital recurrente en pacientes inmunocompetentes se investigó también en tres estudios. En un estudio de búsqueda de dosis (024) se observó que las dos pautas de 125 mg y 250 mg dos veces al día eran significativamente mejores que el placebo. Sin embargo, la dosis de 250 mg dos veces al día fue la que consiguió el mayor efecto de supresión en el análisis del tiempo transcurrido hasta la primera recidiva clínicamente confirmada de herpes genital. Aunque parezca paradójico que la dosis recomendada para suprimir la recurrencia del herpes genital sea mayor que la utilizada para tratar los brotes activos de una recidiva, el criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la recidiva confirmada clínicamente. Para ese criterio de valoración, la dosis de 250 mg dos veces al día fue superior a la dosis de 125 mg dos veces al día. En los estudios fundamentales 033 y 049, se evaluó la dosis de 250 mg dos veces al día junto con las de 125 mg tres veces al día y 250 mg tres veces al día. Todas las pautas posológicas fueron más eficaces que el placebo y similares entre sí en cuanto al tiempo transcurrido hasta la primera recidiva confirmada clínicamente y la proporción de pacientes sin episodios de lesión confirmada virológicamente a los 6 meses.

Tras analizar los resultados de estos tres estudios, se eligió la dosis de 250 mg dos veces al día para la supresión del herpes genital porque había sido superior a las de 250 mg una vez al día y 125 mg dos veces al día en el estudio 024, porque su eficacia había quedado demostrada en los tres estudios y porque no se había observado una ventaja clara de las posologías tres veces al día en los estudios 033 y 049.

El CHMP llegó a la conclusión de que los datos disponibles respaldaban la eficacia y la seguridad de las dosis seleccionadas, tanto la de 125 mg dos veces al día para el tratamiento de episodios recurrentes, como la de 250 mg dos veces al día para el tratamiento supresor de herpes genital.

ADULTOS INMUNODEPRIMIDOS

TRATAMIENTO EPISÓDICO DEL HERPES RECURRENTE

Famvir está indicado para el tratamiento episódico de las infecciones recurrentes por herpes simple en pacientes infectados por el VIH, con una posología recomendada de 500 mg dos veces al día durante siete días. Por consiguiente, el CHMP aprobó la restricción al herpes genital recurrente en pacientes infectados por el VIH, lo que refleja el resultado del estudio clínico correspondiente (083).

Un resumen de los estudios 102 y 195 combinados indica los efectos beneficiosos de famciclovir en la supresión de la recurrencia del VHS en los pacientes inmunocompetentes frente a los pacientes infectados por el VIH. En el estudio 102, el 83 % de los pacientes infectados por el VIH que recibieron famciclovir se mantuvieron sin recidivas, en comparación con el 42 % de los que recibieron placebo. Durante los 4 meses del estudio 195, el 90 % de los pacientes infectados por el VIH se mantuvieron sin recidivas diagnosticadas clínicamente. Los resultados de los dos estudios son similares a los obtenidos por Mertz y cols. (1997) en un estudio de 4 meses de duración realizado en pacientes inmunocompetentes, en el cual el 90 % de los pacientes tratados con famciclovir no presentaron herpes genital confirmado virológicamente, frente al 48 % de los que recibieron placebo. Aunque el tamaño y la diversidad de la muestra de pacientes fueron escasos en los estudios 102 y 195, los resultados en cuanto a la supresión de la recidiva viral fueron homogéneos y procedieron de pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores y superiores a 200 células/mm³. La duración del período de tratamiento activo fue de sólo 8 semanas. Aunque el estudio 195 no contó con un grupo de control, proporcionó algunos datos que apoyan la eficacia supresora también con respecto a otros criterios de valoración (recidiva virológica/clínica).

A pesar de las deficiencias del estudio fundamental realizado para esta indicación/grupo (083), que en conjunto impiden llegar a una conclusión fiable sobre la ausencia de inferioridad de la posología de famciclovir 500 mg dos veces al día frente a aciclovir 400 mg cinco veces al día, se reconoció que esta pauta está aprobada en la mayoría de los Estados miembros de la UE. En un artículo de *Strick y cols.* (2006) se explicaban las ventajas del tratamiento supresor frente al tratamiento episódico del VHS en los pacientes infectados por el VIH. En resumen, famciclovir 500 mg dos veces al día es eficaz y seguro para la supresión de los brotes recurrentes del VHS en pacientes infectados por el VIH. Por consiguiente, el CHMP aprobó la posología de 500 mg dos veces al día durante siete días para esta indicación.

SUPRESIÓN DEL HERPES RECURRENTE

La pauta de 500 mg dos veces al día es la recomendada en algunas de las directrices y no se estudió ninguna otra. En el estudio 102 se comparó famciclovir 500 mg dos veces al día con un placebo. La dosis diaria aprobada para el tratamiento episódico o supresor del herpes genital recurrente en pacientes infectados por el VIH es de 500 mg dos veces al día. La dosis recomendada para el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH es mayor que la recomendada para los pacientes inmunocompetentes, ya que la experiencia clínica y las prácticas de prescripción indicaron la necesidad de administrar dosis más altas de antivirales para conseguir una supresión suficiente en los pacientes infectados por el VIH. Por otro lado, en los ensayos clínicos se comprobó que famciclovir 500 mg dos veces al día era eficaz, seguro y bien tolerado en este grupo de pacientes. El CHMP aprobó, por tanto, esta posología.

Poblaciones especiales

El CHMP aprobó las posologías propuestas para pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia renal y en hemodiálisis, insuficiencia hepática y ancianos. Famvir no está recomendado para los niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se dispone de datos sobre su seguridad y eficacia en esta población de pacientes.

Consideraciones con respecto a la dosis de 750 mg

El CHMP tomó nota de las dosis recomendadas para las diferentes indicaciones expuestas anteriormente. Tras examinar los datos presentados, la dosis máxima que puede administrarse es de 500 mg de famciclovir. Por tanto, la dosis de 750 mg en comprimidos se considera obsoleta. En consecuencia, el CHMP recomienda la revocación de la autorización de dicha dosis en los Estados miembros afectados. En el EEE, la presentación de 750 mg en comprimidos está autorizada actualmente sólo en Irlanda, Reino Unido y España.

Sección 4.3: Contraindicaciones

Se actualizó esta sección para eliminar las poblaciones de pacientes no estudiadas, ya que esto debe mencionarse en la sección 4.4. Famvir no debe usarse en caso de hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o al penciclovir.

Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se actualizó esta sección para reflejar el uso en poblaciones especiales que anteriormente estaban incluidas en la sección 4.3. Además, se modificó una advertencia para indicar que, si bien la frecuencia de diseminación viral disminuye con el uso de un antiviral, el riesgo de transmisión sigue existiendo teóricamente, por lo que debe indicarse a los pacientes que no mantengan relaciones sexuales. Una publicación reciente de *Money B y cols.* apoyó la inclusión de esa advertencia, que fue aprobada por el CHMP.

Sección 4.5: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han identificado interacciones clínicamente significativas. Sin embargo, el famciclovir se convierte rápidamente *in vivo* en penciclovir, que es eliminado del plasma principalmente mediante excreción renal. El probenecid, un inhibidor conocido del sistema de transporte de ácidos orgánicos, o los fármacos eliminados en su mayor parte mediante excreción tubular renal activa pueden afectar a la eliminación renal del penciclovir por inhibición o competencia en el lugar de secreción tubular. Se han publicado datos que demuestran que el probenecid afecta a la eliminación de otros compuestos relacionados estructuralmente con el penciclovir. Por consiguiente, no puede descartarse una interacción de famciclovir/penciclovir con probenecid. En consonancia con los informes mencionados, se formuló la hipótesis de que el probenecid puede aumentar el AUC del penciclovir en aproximadamente un 50 %. El CHMP se mostró de acuerdo en que debe vigilarse a los pacientes tratados con 500 mg tres veces al día conjuntamente con probenecid para detectar posibles indicios de toxicidad. También aceptó que la reducción de la dosis a 250 mg tres veces al día es la mejor opción cuando se produce toxicidad significativa. El texto del RCP se actualizó para reflejar ese cambio.

También se actualizó la sección para reflejar las interacciones farmacológicas debidas a la implicación de la aldehído oxidasa. La conversión *in vivo* de famciclovir en penciclovir se realiza en dos pasos: desacetilación de famciclovir a 6-desoxi-penciclovir y oxidación de 6-desoxi-penciclovir a penciclovir. La desacetilación está catalizada por la enzima aldehído oxidasa. Recientemente se han publicado dos artículos sobre la inhibición de la aldehído oxidasa hepática humana en investigaciones *in vitro* (Obach 2004; Obach y cols., 2004). El inhibidor más potente identificado en estos estudios *in vitro* fue el raloxifeno.

Sección 4.6: Embarazo y lactancia

Se actualizó esta sección para ajustarla a la información contenida en la sección 5.3, concretamente en lo relativo a la fertilidad masculina. Los resultados de los estudios demuestran la ausencia de efectos en el recuento o la concentración de espermatozoides, lo que aporta pruebas sólidas de que el tipo de toxicidad testicular observado en los animales no se manifestó en los pacientes. A diferencia de los resultados toxicológicos, según los cuales el famciclovir produjo toxicidad testicular en ratas, ratones y perros con dosis de al menos 150 mg/kg, estos estudios clínicos demuestran claramente que, cuando se administra en dosis terapéuticas de 250 mg dos veces al día (aproximadamente 6 mg/kg), el famciclovir no afecta a la espermatogénesis humana ni a la calidad del semen. Además, el tratamiento con famciclovir a largo plazo, en dosis de 250 mg dos veces al día durante 52 semanas, fue bien tolerado en varones con herpes genital recurrente y mostró un perfil de seguridad semejante al de placebo.

No se apreciaron cambios constantes en varios parámetros del esperma después del tratamiento a largo plazo con famciclovir 250 mg dos veces al día. No obstante, tampoco puede descartarse que el tratamiento a corto plazo con dosis altas (por ejemplo, 500 mg tres veces al día) pueda afectar a la fertilidad masculina en el ser humano. La sección 4.6 se actualizó en consecuencia.

Sección 4.7: Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes que presenten ciertos acontecimientos adversos no deben conducir ni utilizar maquinaria.

Sección 4.8: Reacciones adversas

Se actualizaron las frecuencias y las listas de acontecimientos adversos en esta sección, basándose en una evaluación integrada de la seguridad a partir de los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización.

Sección 5.1: Propiedades farmacodinámicas

Se examinó un análisis de los datos disponibles sobre la resistencia viral al famciclovir y se reflejó en esta sección. No existen datos que demuestren un aumento de la resistencia a pesar del incremento progresivo del uso de antivirales. La capacidad del VHS para producir una infección latente durante toda la vida, junto con la observación de que la inmensa mayoría de las cepas resistentes de VHS aisladas y estudiadas hasta la fecha presentan una patogenicidad reducida en comparación con el virus de tipo natural, ayuda a explicar esta observación. Esta sección del RCP se modificó en consecuencia para reflejar los conocimientos actuales sobre la resistencia viral.

Sección 5.2: Propiedades farmacocinéticas

La modificación de esta sección afectó especialmente a las poblaciones especiales, como los ancianos. Las comparaciones realizadas en estudios de grupos cruzados indican que, después de la administración oral de famciclovir, el AUC media del penciclovir fue casi un 30 % mayor y la depuración renal del penciclovir fue casi un 20 % menor en los voluntarios ancianos (65-79 años) que en los voluntarios más jóvenes. Esta disparidad podría obedecer, en parte, a las diferencias en la

función renal entre los dos grupos de edad. No se recomienda ajustar la dosis en función de la edad a menos que exista insuficiencia renal.

Sección 5.3: Datos preclínicos sobre seguridad

Se actualizó la información relativa a la reversibilidad de la degeneración del epitelio testicular. La afirmación de que los efectos testiculares eran en gran medida reversibles está respaldada por las observaciones realizadas en estudios de toxicidad de dosis crónicas, en los que los efectos testiculares fueron en su mayor parte reversibles después de un período de recuperación de 12 semanas y parcialmente reversibles después de períodos de recuperación más cortos.

El CHMP consideró que la respuesta del TAC no era plenamente satisfactoria. Sin embargo, el CHMP aprobó la propuesta del TAC de comprometerse a vigilar específicamente y a notificar neoplasias malignas en los futuros informes periódicos de seguridad (IPS).

Prospecto

El prospecto se actualizó para reflejar el texto del RCP armonizado.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

En conclusión, basándose en la evaluación de la propuesta y las respuestas del TAC y tras las deliberaciones del Comité, el CHMP aprobó los textos armonizados de la información del producto para las distintas presentaciones de Famvir y nombres asociados, teniendo en cuenta las formas farmacéuticas. En particular, se armonizaron las indicaciones y las correspondientes recomendaciones posológicas. Se aceptaron los compromisos adquiridos por el TAC. Sobre la base de lo expuesto anteriormente, el CHMP considera que la relación entre beneficio y riesgo de Famvir es favorable y que los textos armonizados de la información del producto pueden aprobarse.

Considerando que

- el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,
- se ha evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico mantenido en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Famvir y nombres asociados (véase Anexo I). El CHMP recomienda también la revocación de la autorización de comercialización de Famvir 750 mg comprimidos recubiertos con película y nombres asociados.

ANEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 125 mg comprimidos recubiertos con película

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 250 mg comprimidos recubiertos con película

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 500 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

[Para completar a nivel nacional]

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones por el virus de la varicela-zoster (VVZ) – herpes zoster

Famvir está indicado para

- el tratamiento de herpes zoster y zoster oftálmico en adultos inmunocompetentes (ver sección 4.4.)
- el tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocomprometidos (ver sección 4.4.)

Infecciones por el virus de herpes simple (VHS) – herpes genital

Famvir está indicado para

- el tratamiento del primer episodio y episodios recurrentes del herpes genital en adultos inmunocompetentes
- el tratamiento de episodios recurrentes del herpes genital en adultos inmunocomprometidos
- el tratamiento supresor del herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes e inmunocomprometidos

No se han realizado estudios clínicos de herpes simple en pacientes inmunocomprometidos que no fueran pacientes infectados por VIH (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Herpes zoster en adultos inmunocompetentes

500 mg tres veces al día durante siete días.

Debe iniciarse el tratamiento tan pronto como se haya diagnosticado herpes zoster.

Herpes zoster en adultos inmunocomprometidos

500 mg tres veces al día durante diez días.

Debe iniciarse el tratamiento tan pronto como se haya diagnosticado herpes zoster.

Herpes genital en adultos inmunocompetentes

Primer episodio del herpes genital: 250 mg tres veces al día durante cinco días. Se recomienda iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible tras el diagnóstico del primer episodio de herpes genital.

Tratamiento de episodios recurrentes del herpes genital: 125 mg dos veces al día durante cinco días. Se recomienda el inicio del tratamiento tan pronto como sea posible tras la aparición de los síntomas prodrómicos (hormigueo, picor, quemazón, dolor) o las lesiones.

Herpes genital recurrente en adultos inmunocomprometidos

Tratamiento de los episodios recurrentes de herpes genital: 500 mg dos veces al día durante siete días. Se recomienda iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible tras la aparición de los síntomas prodrómicos (hormigueo, picor, quemazón, dolor) o las lesiones.

Supresión del herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes

250 mg dos veces al día. El tratamiento supresor debe suspenderse a los 12 meses como máximo de tratamiento antiviral continuado, para re-evaluar la frecuencia y gravedad de la recurrencia. El periodo mínimo para la revaloración ha de incluir dos recurrencias. Aquellos pacientes que continúan teniendo una enfermedad significativa han de reiniciar el tratamiento de supresión.

Supresión del herpes genital recurrente en adultos inmunocomprometidos

500 mg dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia renal

Se debe prestar especial atención a la posología en pacientes con insuficiencia renal dado que una función renal reducida ocasiona una disminución del aclaramiento de penciclovir, determinado por el aclaramiento de creatinina. En la Tabla 1 se indican las dosis recomendadas para pacientes adultos con insuficiencia renal.

Tabla 1 Dosis recomendadas para pacientes adultos con insuficiencia renal

Indicación y régimen de dosis nominal	Aclaramiento de creatinina [ml/min]	Ajuste del régimen de dosis
Herpes zoster en adultos inmunocompetentes		
500 mg tres veces al día durante 7 días	≥ 60	500 mg tres veces al día durante 7 días
	40 a 59	500 mg dos veces al día durante 7 días
	20 a 39	500 mg una vez al día durante 7 días
	< 20	250 mg una vez al día durante 7 días
	Pacientes hemodializados	250 mg tras cada diálisis durante 7 días
Herpes zoster en adultos inmunocomprometidos		
500 mg tres veces al día durante 10 días	≥ 60	500 mg tres veces al día durante 10 días
	40 a 59	500 mg dos veces al día durante 10 días
	20 a 39	500 mg una vez al día durante 10 días
	< 20	250 mg una vez al día durante 10 días
	Pacientes hemodializados	250 mg tras cada diálisis durante 10 días
Herpes genital en adultos inmunocompetentes – primer episodio del herpes genital		
250 mg tres veces al día durante 5 días	≥ 40	250 mg tres veces al día durante 5 días
	20 a 39	250 mg dos veces al día durante 5 días
	< 20	250 mg una vez al día durante 5 días
	Pacientes hemodializados	250 mg tras cada diálisis durante 5 días
Herpes genital en adultos inmunocompetentes – tratamiento de episodios recurrentes del herpes genital		
125 mg dos veces al día durante 5 días	≥ 20	125 mg dos veces al día durante 5 días
	< 20	125 mg una vez al día durante 5 días
	Pacientes hemodializados	125 mg tras cada diálisis durante 5 días
Herpes genital en adultos inmunocomprometidos – tratamiento de episodios recurrentes del herpes genital		
500 mg dos veces al día durante 7 días	≥ 40	500 mg dos veces al día durante 7 días
	20 a 39	500 mg una vez al día durante 7 días
	< 20	250 mg una vez al día durante 7 días
	Pacientes hemodializados	250 mg tras cada diálisis durante 7 días
Supresión del herpes genital recurrente en adultos inmunocompetentes		
250 mg dos veces al día	≥ 40	250 mg dos veces al día
	20 a 39	125 mg dos veces al día

< 20	125 mg una vez al día
Pacientes hemodializados	125 mg tras cada diálisis

Supresión del herpes genital en pacientes adultos inmunocomprometidos

500 mg dos veces al día	≥ 40	500 mg dos veces al día
	20 a 39	500 mg una vez al día
	< 20	250 mg una vez al día
	Pacientes hemodializados	250 mg tras cada diálisis

Pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis

Dado que una hemodiálisis de 4 h supone una reducción en las concentraciones plasmáticas de penciclovir de hasta el 75%, se debe administrar famciclovir inmediatamente después de la diálisis. El régimen de dosis recomendado en pacientes hemodializados se incluye en la Tabla 1.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere modificación de la posología en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere modificación de la posología a no ser que haya alteración de la función renal.

Niños y adolescentes

Famvir no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia.

Forma de administración

Famvir puede administrarse con independencia de las comidas (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hipersensibilidad a penciclovir.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal es necesario un ajuste de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.9).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado famciclovir en pacientes con insuficiencia hepática grave. La conversión de famciclovir a su metabolito activo penciclovir puede verse afectada en estos pacientes produciendo concentraciones plasmáticas de penciclovir más bajas, con lo que podría disminuir la eficacia de famciclovir.

Uso en el tratamiento de herpes zoster

La respuesta clínica en concreto, de los pacientes inmunocomprometidos debe ser monitorizada. Ha de considerarse el tratamiento antiviral intravenoso cuando la respuesta al tratamiento por vía oral se considere insuficiente.

Pacientes con complicaciones en el herpes zoster, es decir aquellos con implicación de vísceras, zoster diseminado, neuropatías motoras, encefalitis y complicaciones cerebrovasculares, deben tratarse con el tratamiento antiviral intravenoso.

Además, los pacientes inmunocomprometidos con zoster oftálmico o aquellos con un alto riesgo de diseminación de la enfermedad e implicación de las vísceras, deben tratarse con antiviral intravenoso.

Transmisión del herpes genital

Se debe advertir a los pacientes que eviten las relaciones sexuales cuando los síntomas están presentes incluso si se ha iniciado el tratamiento con un antiviral. Durante el tratamiento supresor con agentes antivirales, la frecuencia de la eliminación viral se reduce significativamente. Sin embargo, la transmisión todavía es posible. Por tanto, y además del tratamiento con famciclovir, se recomienda que los pacientes utilicen prácticas de sexo más seguras.

Otros

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre famciclovir

No se han identificado interacciones clínicamente significativas.

El uso concomitante con probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de penciclovir, metabolito activo de famciclovir, por competición en la eliminación.

Por ello, en pacientes que reciben 500 mg de famciclovir tres veces al día y a la vez están en tratamiento con probenecid, ha de controlarse la toxicidad. Si los pacientes sienten mareos graves, somnolencia, confusión u otras alteraciones del sistema nervioso central, puede considerarse una reducción de la dosis de famciclovir a 250 mg tres veces al día.

Famciclovir necesita de la aldehído oxidasa para convertirse en penciclovir, su metabolito activo. Raloxifeno ha mostrado ser un potente inhibidor de esta enzima *in vitro*. La coadministración con raloxifeno podría afectar a la formación de penciclovir y con ello, la eficacia de famciclovir. Cuando se administre concomitantemente raloxifeno con famciclovir, debe vigilarse la eficacia clínica del tratamiento antiviral.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados (menos de 300 resultados de embarazo) del uso de famciclovir en mujeres embarazadas. En base a esta información limitada, el análisis acumulativo de casos de embarazos tanto prospectivos como retrospectivos no proporcionó evidencia de que el producto cause algún defecto específico en el feto o anomalía congénita. Los estudios en animales no han mostrado efectos embriotóxicos o teratogénicos con famciclovir o penciclovir (el metabolito activo de famciclovir). Famciclovir solo se debe utilizar durante el embarazo cuando los beneficios potenciales del tratamiento superen a los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si famciclovir se excreta en la leche materna humana. Estudios en animales han mostrado que penciclovir se excreta en la leche materna. Si las condiciones de la madre obligan a tratarla con famciclovir, ha de considerarse la interrupción de la lactancia.

Fertilidad

Los datos clínicos no indican ningún impacto de famciclovir en la fertilidad masculina tras el tratamiento a largo plazo de una dosis oral de 250 mg dos veces al día (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes que experimenten mareos, somnolencia, confusión u otras alteraciones del sistema nervioso central mientras tomen Famvir, deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Se han comunicado cefaleas y náuseas en los estudios clínicos. Estos efectos adversos fueron generalmente de naturaleza leve o moderada y ocurrieron con una incidencia similar en pacientes que recibieron tratamiento con placebo. Todas las demás reacciones adversas han sido añadidas posteriormente a la comercialización.

Un total de 1587 pacientes se incluyeron en estudios clínicos controlados con placebo (n=657) y con famciclovir a las dosis recomendadas (n=930). Estos estudios clínicos han sido revisados retrospectivamente para obtener la categoría de las frecuencias de todas las reacciones adversas mencionadas a continuación. Para las reacciones adversas que no se han observado en estos estudios clínicos, el límite superior del 95% del intervalo de confianza no se espera que sea mayor de 3/X (en base a la “regla de tres”) con X representando el total del tamaño de la muestra (n=1587)

Las reacciones adversas (Tabla 2) se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$),

Tabla 2 Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras:	Trombocitopenia.
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Confusión.
Raras:	Alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Mareos, somnolencia.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, vómitos.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Alteración de los análisis de la función hepática.
Raras:	Ictericia colestática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción cutánea, prurito.
Poco frecuentes:	Urticaria, reacciones cutáneas graves* (p. ej. eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica).

*Nunca informadas en los ensayos clínicos, categoría basada en la “regla de tres”

En resumen, las reacciones adversas notificadas de los ensayos clínicos con pacientes inmunocomprometidos fueron similares a los notificados en la población inmunocompetente. Náuseas, vómitos y alteración de los análisis de la función hepática fueron notificadas con una mayor frecuencia, especialmente a dosis elevadas.

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis con famciclovir es limitada. En el caso de una sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático y de soporte según corresponda. En raras ocasiones se ha notificado fallo renal agudo en pacientes con enfermedad renal subyacente en los que la dosis de famciclovir no había sido adecuadamente reducida de acuerdo con el grado de disfunción renal. Penciclovir es dializable; las concentraciones plasmáticas se reducen en aproximadamente el 75% tras 4 h de hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos excepto inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: JO5A B09

Mecanismo de acción

Famciclovir es el profármaco oral de penciclovir. Famciclovir se convierte rápidamente *in vivo* en penciclovir, que tiene actividad *in vitro* contra los virus del herpes simple (VHS tipos 1 y 2), varicela zoster, Epstein-Barr y citomegalovirus.

En varios modelos animales se ha demostrado el efecto antiviral de famciclovir administrado oralmente: este efecto se debe a la conversión *in vivo* a penciclovir. En células infectadas con virus, la timidina quinasa viral (TK) fosforila el penciclovir a la forma monofosfatada que se convierte, en turnos, a penciclovir trifosfato por las quinazas celulares. Este trifosfato persiste en células infectadas durante más de 12 horas e inhibe la enlogación de la cadena de ADN viral por inhibición competitiva con el trifosfato deoxiguanosina por incorporación en el crecimiento del ADN viral, deteniendo la replicación del ADN viral. En las células no infectadas tratadas con penciclovir, las concentraciones de penciclovir-trifosfato son sólo apenas detectables. Por lo tanto, la probabilidad de toxicidad de las células huésped de mamíferos es baja y es poco probable que las células no infectadas se vean afectadas por concentraciones terapéuticas de penciclovir.

Resistencia

Como aciclovir, la forma de resistencia más común encontrada entre las cepas de VHS es una deficiencia en la producción de la enzima timidina quinasa (TK). Podría esperarse que tales cepas deficientes en TK presentaran, generalmente, resistencia cruzada tanto a penciclovir como a aciclovir.

Los resultados de 11 ensayos clínicos mundiales con penciclovir (formulaciones tópicas o intravenosas) o famciclovir en pacientes inmunocompetentes o inmunocomprometidos, que incluyen estudios de hasta 12 meses de tratamiento con famciclovir, han mostrado una baja frecuencia total de aislados resistentes a penciclovir: 0,2% (2/913) en pacientes inmunocompetentes y 2,1% (6/288) en pacientes inmunocomprometidos. Los aislados resistentes se encontraron principalmente al inicio del tratamiento o en un grupo placebo, con resistencia que aparece durante o tras el tratamiento con famciclovir o penciclovir solo en dos pacientes inmunocomprometidos.

Eficacia Clínica

En estudios controlados con placebo y activo con pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos con herpes zoster sin complicaciones, famciclovir fue eficaz en la resolución de lesiones. En un ensayo clínico controlado con activo, famciclovir ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del herpes zoster oftálmico en pacientes inmunocompetentes.

La eficacia de famciclovir en pacientes inmunocompetentes con un primer episodio de herpes genital, se ha demostrado en tres estudios controlados con activo. Dos estudios controlados con placebo en pacientes inmunocompetentes y un estudio controlado con activo en pacientes infectados por VIH con herpes genital recurrente mostraron que famciclovir fue eficaz.

Dos estudios controlados con placebo de 12 meses en pacientes inmunocompetentes con herpes genital recurrente, mostraron que los pacientes tratados con famciclovir tuvieron una reducción significativa de las recurrencias en comparación con los pacientes con placebo. Estudios controlados con placebo y estudios no controlados de hasta 16 semanas de duración mostraron que famciclovir fue eficaz en la supresión de herpes genital recurrente en pacientes infectados con VIH; el estudio controlado con placebo mostró que famciclovir disminuye significativamente la proporción de días de eliminación de VHS sintomático y asintomático.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Absorción

Famciclovir es el profármaco oral de penciclovir, compuesto con actividad antiviral. Tras la administración oral, famciclovir se absorbe rápida y extensamente y se convierte en penciclovir. La biodisponibilidad de penciclovir tras la administración oral de famciclovir fue del 77%. Tras la administración de una dosis oral de 125 mg, 250 mg, 500 mg y 750 mg de famciclovir, la concentración plasmática máxima media de penciclovir fue de 0,8 microgramos/ml, 1,6 microgramos/ml, 3,3 microgramos/ml y 5,1 microgramos/ml, respectivamente, en un tiempo medio de 45 minutos después de la dosis.

Las curvas de concentración plasmática-tiempo de penciclovir son similares después de una dosis única y repetida (tres veces al día y dos veces al día), lo que indica que no hay acumulación de penciclovir tras dosis repetidas con famciclovir.

El alcance de la disponibilidad sistémica (AUC) de penciclovir a partir de famciclovir oral, no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

Penciclovir y su precursor 6-deoxi se unen poco a proteínas plasmáticas (< 20%).

Metabolismo y eliminación

Famciclovir se elimina principalmente como penciclovir y su precursor 6-deoxi, los cuales se excretan en la orina. No se ha detectado famciclovir inalterado en orina. La secreción tubular contribuye a la eliminación renal del penciclovir.

La semivida plasmática terminal de penciclovir tras una administración única y repetida con famciclovir, es de aproximadamente 2 horas.

En los ensayos preclínicos se ha demostrado que no posee potencial para la inducción de las enzimas del citocromo P450 e inhibición de la CYP3A4.

Características en poblaciones especiales

Pacientes con infección por herpes zoster

La infección por herpes zoster sin complicaciones no altera significativamente la farmacocinética de penciclovir, determinada tras la administración oral de famciclovir. La semivida plasmática terminal de penciclovir en pacientes con herpes zoster fue de 2,8 h y 2,7 h, respectivamente, tras una dosis única y repetida de famciclovir.

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático aparente, el aclaramiento renal, y la constante de la velocidad de eliminación plasmática de penciclovir disminuyeron linealmente con reducciones en la función renal, después de dosis únicas y repetidas. Es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no afecta al alcance de la disponibilidad sistémica de penciclovir tras la administración oral de famciclovir. No se recomienda ajuste de dosis para pacientes

con insuficiencia hepática leve y moderada (ver secciones 4.2 y 4.4). No se ha evaluado la farmacocinética de penciclovir en pacientes con insuficiencia hepática grave. La conversión de famciclovir en el metabolito activo, penciclovir, puede verse afectada en estos pacientes, dando concentraciones plasmáticas de penciclovir menores y por tanto, un descenso de la eficacia de famciclovir.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Basado en comparaciones de estudios cruzados, el AUC media de penciclovir fue del 30% aproximadamente más elevado y el aclaramiento renal de penciclovir fue del 20% aproximadamente más bajo después de la administración oral de famciclovir en voluntarios de edad avanzada (65-79 años) comparado con voluntarios más jóvenes. En parte, estas diferencias pueden ser debidas a diferencias en la función renal entre los dos grupos de edad. No se recomienda ajuste de dosis basado en la edad, a menos que la función renal esté alterada (ver sección 4.2).

Sexo

Se han notificado pequeñas diferencias en el aclaramiento renal de penciclovir entre hombres y mujeres y se atribuyeron a las diferencias de sexo en la función renal. No se recomienda ajuste de dosis en base a la diferencia de sexo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Los estudios de seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas no revelaron riesgos especiales para los humanos.

Genotoxicidad

No se encontró que famciclovir fuese genotóxico en una serie general de ensayos *in vivo* e *in vitro*, diseñados para detectar mutación génica, daño cromosómico y daño reparable de ADN. Se ha mostrado que penciclovir, al igual que otras sustancias de esta clase, causa daño cromosómico, pero no induce mutación génica en los cultivos bacterianos o de células de mamíferos, ni hubo evidencia *in vitro* de incremento de reparación de ADN.

Carcinogenicidad

A dosis altas en ratas hembra, se observó un aumento de la incidencia de adenocarcinoma mamario, un tumor frecuente en la tipo de rata utilizada en el estudio de carcinogenicidad. No hubo efecto en la incidencia de neoplasia en ratas macho o ratones de cualquier sexo.

Toxicidad para la reproducción

Se han observado alteraciones en la fertilidad (que incluyen cambios histopatológicos en los testículos, morfología alterada del espermatozoides, reducción de la concentración y motilidad del espermatozoides y fertilidad reducida) en ratas macho que recibían 500 mg/kg/día. Además, se observaron cambios degenerativos del epitelio testicular en los estudios de toxicidad general. Éste hallazgo fue reversible y también se ha observado con otras sustancias de esta clase. Los estudios en animales no indican ningún efecto negativo sobre la fertilidad femenina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Para completar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Para completar a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Para completar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para completar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 125 mg comprimidos recubiertos con película

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 250 mg comprimidos recubiertos con película

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 500 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

famciclovir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

[Para completar a nivel nacional]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 125 mg comprimidos recubiertos con película

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 250 mg comprimidos recubiertos con película

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 500 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

famciclovir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 125 mg comprimidos recubiertos con película

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 250 mg comprimidos recubiertos con película

Famvir y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 500 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]
famciclovir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Famvir se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Famvir y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Famvir
3. Cómo tomar Famvir
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Famvir
6. Información adicional

1. QUÉ ES FAMVIR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Famvir es un medicamento antiviral. Detiene la multiplicación del virus infectante. Dado que el virus se reproduce en una fase muy temprana de la infección, podrá beneficiarse más del tratamiento si empieza a tomar Famvir tras la aparición de los primeros síntomas.

Famvir se utiliza para el tratamiento de dos tipos de infecciones virales en adultos:

- Herpes zoster, es una infección viral causada por un virus denominado varicela zoster (el mismo virus que causa la varicela). Famvir detiene la expansión del virus en el organismo por lo que la curación se produce más rápidamente.
- Famvir también se utiliza en el tratamiento del herpes zoster en la zona de alrededor del ojo o incluso en el propio ojo (zoster oftálmico).
- Herpes genital. El herpes genital es una infección viral causada por virus herpes simple tipo 1 ó 2. Normalmente se transmite por contacto sexual. Causa ampollas y sensación de quemazón o picor alrededor de los genitales, que puede ser doloroso. Famvir se utiliza para tratar infecciones de herpes genital en adultos. Las personas que tienen episodios frecuentes de herpes genital pueden también tomar Famvir para ayudar a prevenir su reaparición.

2. ANTES DE TOMAR FAMVIR

No tome Famvir

- si es alérgico (hipersensible) a famciclovir, a cualquiera de los demás componentes de Famvir descritos en la sección 6, o a penciclovir (metabolito activo de famciclovir e ingrediente de algún otro medicamento)

Si cree que puede ser alérgico, **consulte con su médico.**

Tenga especial cuidado con Famvir

- Si padece alguna enfermedad de riñón (o la ha tenido anteriormente). Su médico puede decidir darle una dosis más baja de Famvir.
- Si tiene problemas con el sistema inmunológico de su organismo.
- Si tiene problemas de hígado.

Si alguno de ellos le afecta a usted, consulte con su médico antes de tomar Famvir.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Famvir en niños y adolescentes.

Prevención del contagio del herpes genital a otras personas

Si está tomando Famvir para tratar o suprimir el herpes genital, o si tuvo herpes genital en el pasado, puede practicar sexo seguro, haciendo uso de los condones. Esto es importante para evitar que contagie la infección a otras personas. No debería tener sexo si tiene dolor o ampollas en los genitales.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Es especialmente importante que informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los medicamentos mencionados a continuación:

- Raloxifeno (utilizado para prevenir y tratar la osteoporosis).
- Probenecid (utilizado para tratar los niveles altos de ácido úrico asociados a la gota y para aumentar los niveles en sangre de antibióticos del tipo penicilina) u otros medicamentos que puedan afectar a sus riñones.

Toma de Famvir con los alimentos y bebidas

Puede tomar Famvir con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o cree que pudiera estarlo, consulte con su médico. Famvir no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Su médico comentará con usted los riesgos potenciales de tomar Famvir durante el embarazo.

Consulte con su médico si está en periodo de lactancia. Famvir no debe utilizarse durante la lactancia a no ser que sea claramente necesario. Su médico comentará con usted los riesgos potenciales de tomar Famvir durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Famvir puede causar mareos, somnolencia o confusión. Si experimenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Famvir **no conduzca o utilice máquinas.**

Información importante sobre algunos de los componentes de Famvir

Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Famvir 125 mg, 250 mg y 500 mg (específico del país) comprimidos contienen lactosa.

3. COMO TOMAR FAMVIR

Siga exactamente las instrucciones de administración de Famvir indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

- La dosis diaria y duración del tratamiento dependerá del tipo de infección viral que usted padezca – mire a continuación. Su médico le recetará la dosis correcta para usted.
- Para conseguir los mejores resultados comience a tomar el medicamento tan pronto como aparezcan los primeros signos y síntomas.
- No tenga relaciones sexuales con nadie si tiene síntomas de herpes genital – incluso si ha empezado el tratamiento con Famvir. Esto se debe a que puede contagiar la infección del herpes a su pareja.
- Si tiene o ha tenido problemas de riñón, su médico puede decidir darle una dosis más baja de Famvir.

Dosis para el herpes zoster

Si tiene un sistema inmunitario normal, la dosis recomendada es

- un comprimido de 500 mg, tres veces al día, durante siete días

Si tiene un sistema inmunitario debilitado, la dosis recomendada es

- un comprimido de 500 mg, tres veces al día, durante diez días

Dosis para el herpes genital:

La dosis depende del estado del sistema inmunitario y de la fase de su infección.

Si tiene el sistema inmunológico normal, la dosis es la siguiente:

Para el *primer episodio*, la dosis recomendada es:

- un comprimido de 250 mg tres veces al día, durante cinco días.

Para *tratar nuevos episodios* la dosis recomendada es:

- un comprimido de 125 mg dos veces al día, durante cinco días.

Para *prevenir nuevos episodios* la dosis recomendada es:

- un comprimido de 250 mg dos veces al día

Su médico le informará durante cuánto tiempo necesita continuar tomando sus comprimidos.

Si tiene el sistema inmunológico debilitado, la dosis es la siguiente:

Para *tratar el episodio actual*, la dosis recomendada es:

- un comprimido de 500 mg dos veces al día, durante siete días.

Para *prevenir nuevos episodios* la dosis es:

- un comprimido de 500 mg dos veces al día

Su médico le informará durante cuánto tiempo necesita continuar tomando sus comprimidos.

Si toma más Famvir del que debiera

Si ha tomado más comprimidos de los que debiera, o si cualquier otra persona ha tomado su medicamento accidentalmente, acuda inmediatamente a su médico o centro hospitalario. Muéstrelas su envase de comprimidos.

Tomar mucho Famvir puede dañar sus riñones. Las personas con problemas de riñón pueden, raramente, padecer una insuficiencia renal si su dosis no se baja correctamente.

Si olvidó tomar Famvir

Si olvidó tomar la dosis de Famvir, debe tomarla tan pronto se acuerde. Después tome la siguiente dosis a la hora prevista. Sin embargo, no tome dos dosis en un periodo de tiempo menor a 1 hora, es ese caso sáltese la dosis olvidada. Además, no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Famvir puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por Famvir son normalmente de intensidad leve a moderada.

La frecuencia de posibles efectos adversos enumerados a continuación se define utilizando la siguiente convención:

- muy frecuente (afecta a más de 1 paciente de 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de 1.000)
- raros (afecta de 1 a 10 pacientes de 10.000)
- muy raros (afecta a menos de 1 paciente de 10.000)

Efectos adversos graves:

- **Ampollas graves** en la piel y/o membranas mucosas de los labios, ojos, boca, orificios nasales o genitales (éstos podrían ser signos de reacciones cutáneas alérgicas graves, para ver la frecuencia ver más abajo).
- **Aparición inexplicable de hematomas**, enrojecimiento o áreas de color púrpura sobre la piel o **hemorragias nasales** (éstos pueden ser signos de un descenso en el número de plaquetas en la sangre, para ver la frecuencia ver más abajo).

Si nota cualquiera de estos efectos adversos **contacte con un médico inmediatamente o vaya al servicio de urgencia más cercano.**

Efectos adversos muy frecuentes

- Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes

- Náuseas
- Vómitos
- Mareos
- Somnolencia
- Erupción
- Picor
- Resultados del análisis de la función hepática anormales

Efectos adversos poco frecuentes

- Confusión
- Reacciones graves de la piel

Efectos adversos raros

- Alucinaciones (ver u oír cosas que no son reales)
- Color amarillento en piel y/o ojos
- Recuento bajo de plaquetas

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE FAMVIR

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

- No utilice Famvir después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- [Para completar a nivel nacional]
- No utilice Famvir si observa que el envase está dañado o muestra signos de deterioro.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Famvir

[Para completar a nivel nacional]

Aspecto de Famvir y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película

[Para completar a nivel nacional]

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

<Nombre y dirección>

<Tel>

<Fax>

<e-mail>

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en {MM/YYYY}.

[Para completar a nivel nacional]