

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATIONLE, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre UE / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Autriche	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Chypre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chypre	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Chypre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chypre	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemark	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danemark	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre UE / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlande	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlande	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlande	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	Oravir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	Oravir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Allemagne	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre UE / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Allemagne	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Allemagne	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Allemagne	Famciclovir-SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Allemagne	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grèce	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grèce	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grèce	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre UE / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hongrie	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Hongrie	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hongrie	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danemark	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danemark	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre UE / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Irlande	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	750 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italie	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italie	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italie	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italie	Famciclovir Sandoz	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre UE / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italie	Famciclovir Sandoz	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italie	Famciclovir Sandoz	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre UE / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Pays-Bas	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Pays-Bas	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Pays-Bas	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espagne	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espagne	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espagne	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espagne	Famvir	750 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suède	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>État membre UE / EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suède	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suède	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	125 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	250 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	500 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Famvir	750 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE, PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE FAMVIR ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Famvir (famciclovir) a été inscrit sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et une saisine a été engagée afin de résoudre des divergences et d'harmoniser les RCP autorisés au niveau national dans l'ensemble de l'Europe. L'objet de la saisine comprenait tous les dosages (125 mg, 250 mg, 500 mg et 750 mg) et toutes les autorisations.

Le famciclovir est le promédicament oral de l'analogue nucléosidique antiviral penciclovir, qui présente une activité dirigée contre les virus herpès simplex des types 1 (VHS-1) et 2 (VHS-2) et le virus varicelle-zona (VZV, pour *varicella-zoster virus*).

Après administration orale, le famciclovir subit un métabolisme intense de premier passage et se transforme en penciclovir. La biodisponibilité absolue du penciclovir après administration de famciclovir est de 77 %.

Dans des cellules infectées, le penciclovir est rapidement converti par la thymidine kinase virale en penciclovir monophosphate, qui est à son tour converti en penciclovir triphosphate par des kinases cellulaires. Le penciclovir triphosphate ressemble au désoxyguanosine triphosphate (dGTP), un composant de l'ADN. L'ADN polymérase virale incorpore par erreur l'analogue nucléosidique penciclovir triphosphate dans le brin d'ADN viral en croissance à la place du dGTP, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne d'ADN viral et l'arrêt de la réplication virale. Le penciclovir est donc un agent virostatique. Le penciclovir atteint sa concentration plasmatique maximale 1 heure après son administration.

Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques

Plusieurs indications ont été identifiées pour Famvir dans les RCP des différents États membres (EM).

Après avoir examiné les données disponibles et les connaissances scientifiques actuelles, le CHMP a considéré les formulations ci-dessous comme représentant les indications harmonisées.

Infections à virus varicelle-zona (VZV) – zona

Famvir est indiqué pour:

- le traitement du **zona** et du **zona ophtalmique** chez les adultes **immunocompétents** (voir rubrique 4.4);
- le traitement du **zona** chez les adultes **immunodéficients** (voir rubrique 4.4).

← - - - Formatted: Bullets and Numbering

Infections à virus herpès simplex (VHS) – herpès génital

Famvir est indiqué pour:

- le traitement des épisodes **initiaux et récurrents** d'herpès génital chez les adultes **immunocompétents**;
- le traitement des épisodes **récurrents** d'herpès génital chez les adultes **immunodéficients**;
- la suppression de l'herpès génital **récurrent** chez les adultes **immunocompétents et immunodéficients**.

← - - - Formatted: Bullets and Numbering

Les études cliniques n'ont pas été menées chez des patients infectés par des VHS, immunodéficients pour des causes autres que l'infection par le VIH¹ (voir rubrique 5.1).

Une analyse des discussions menées par indication est présentée ci-dessous.

a) ZONA CHEZ DES ADULTES IMMUNOCOMPÉTENTS ET IMMUNODÉFICIENTS

← - - - Formatted: Bullets and Numbering

Les études pivots 007 et 008 ont constitué la base des dossiers d'enregistrement initiaux. L'étude 007 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre un médicament actif et à double placebo. L'étude 008 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. Des

¹ VIH: virus de l'immunodéficience humaine

patients immunocompétents présentant un zona sans complications ont été inclus dans les deux études. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était le temps nécessaire à la transformation totale des lésions en croûtes au niveau du principal dermatome atteint dans la population en intention de traitement (ITT, *intent-to-treat*). Les critères secondaires comprenaient les temps nécessaires à la disparition respectivement des vésicules, des ulcérations et des croûtes, la durée de l'excrétion virale, le temps écoulé avant la disparition des douleurs et la durée de la névralgie post-herpétique (NPH).

L'étude 008 a révélé des différences statistiquement significatives entre le famciclovir 750 mg TID (*ter in die*, trois fois par jour) et le placebo en ce qui concerne le critère principal d'évaluation, ainsi que plusieurs critères secondaires. Le choix du placebo comme traitement de comparaison a toutefois été jugé discutable, étant donné qu'une option de traitement actif par l'aciclovir était disponible. Le CHMP a convenu que le famciclovir entraînait une réduction importante du temps de résorption des signes cutanés du zona. Dans le traitement aigu du zona, le famciclovir 750 mg TID a conduit à une réduction du temps nécessaire à la transformation totale des lésions en croûtes par rapport à celui du placebo et les posologies 750 mg et 500 mg TID ont toutes deux raccourci les temps écoulés avant la disparition des vésicules et des ulcérations. La conception de l'étude 007 a été considérée comme présentant certains défauts. La supériorité n'a pas été montrée pour les mesures des critères principaux et il n'a pas été possible de conclure à la non infériorité à partir de résultats qui n'étaient pas statistiquement différents. Les données ont cependant été considérées comme étayant l'efficacité. L'étude 086 était une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre un médicament actif et à double placebo. Les patients étaient inclus s'ils étaient immunodéficients à la suite d'une greffe de moelle osseuse ou d'un organe solide ou d'un traitement oncologique et s'ils présentaient un zona sans complications.

Le principal paramètre d'efficacité était la proportion de patients présentant de nouvelles lésions pendant qu'ils recevaient le traitement faisant l'objet de l'étude. Les paramètres secondaires d'efficacité comprenaient le temps nécessaire à la transformation totale des lésions en croûtes, le temps écoulé avant la guérison complète et les évaluations de la douleur et de la dissémination. Le famciclovir était efficace dans le traitement du zona chez les patients immunodéficients. Il s'est avéré équivalent à l'aciclovir pour prévenir la formation de nouvelles lésions et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement pour aucun des paramètres d'efficacité. De plus, la réduction de la fréquence d'administration des doses de famciclovir a conduit à une meilleure acceptabilité chez les patients. Il a cependant été noté que, bien que les résultats pour les critères d'évaluation secondaires n'aient pas indiqué de différence, l'étude n'était pas conçue pour prouver la non infériorité.

Sur la base des données disponibles, le CHMP a accepté que l'indication traitement du zona chez des patients immunocompétents et immunodéficients soit recommandée.

b) ZONA OPHTALMIQUE CHEZ DES PATIENTS IMMUNOCOMPÉTENTS

L'étude 098 était une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre double placebo, portant sur la comparaison du famciclovir 500 mg TID avec l'aciclovir 800 mg 5 fois par jour. Des patients présentant un zona localisé concernant la branche ophtalmique du nerf trijumeau ont été inclus. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients chez lesquels est survenue une manifestation oculaire pendant l'étude (phase de traitement de 7 jours et période de suivi de 6 mois).

La proportion de patients ayant présenté une manifestation oculaire pendant l'étude était similaire chez les patients ayant reçu le famciclovir et l'aciclovir. La proportion de patients ayant présenté des manifestations oculaires sévères était également similaire dans les deux groupes de traitement. Le pourcentage de patients ayant eu une perte d'acuité visuelle pendant l'étude était deux fois plus élevé chez les patients ayant reçu l'aciclovir que chez ceux traités par le famciclovir. Il n'y avait pas de différence significative pour le critère d'évaluation primaire ni pour les critères secondaires.

Le CHMP a convenu que les traitements actifs conduisent à une réduction de la fréquence des complications du zona ophtalmique, dont l'étendue reste cependant contestable. Au moment de l'étude, les bénéfices cliniques du traitement par l'aciclovir étaient bien établis et l'aciclovir constituait le soin standard pour minimiser les complications oculaires associées au zona ophtalmique. Il n'a donc pas été inclus de groupe placebo, ce qui rend ténus les commentaires sur l'efficacité

← Formatted: Bullets and Numbering

absolue des agents antiviraux dans la prévention des complications oculaires dans cette étude. Néanmoins, par comparaison avec des rapports publiés dans la littérature concernant des patients non traités ou ayant reçu un placebo, le famciclovir s'est avéré réduire les manifestations oculaires importantes.

Le CHMP a convenu que l'indication traitement du zona ophtalmique chez des patients immunocompétents était étayée par les données disponibles.

c) HERPES GENITAL, EPISODES INITIAUX ET RECURRENTS CHEZ DES ADULTES IMMUNOCOMPETENTS ET EPISODES RECURRENTS CHEZ DES ADULTES IMMUNODEFICIENTS

Formatted: Bullets and Numbering

Les études 004, 011 et 040 étaient des études multicentriques et randomisées. L'aciclovir a été utilisé comme médicament de comparaison et le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le temps écoulé avant l'arrêt de l'excrétion virale. Les études 035 et 036 étaient des essais multicentriques randomisés, en double aveugle et contrôlés contre placebo, conçus pour comparer l'efficacité et la sécurité de 3 doses de famciclovir (125 mg, 250 mg, 500 mg) avec celles du placebo pour le traitement aigu d'un épisode récurrent d'herpès génital. Les patients devaient présenter des lésions dans la région génitale. Ces études ont démontré que le famciclovir était significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de l'herpès génital récurrent. Cependant, le choix des contrôles placebo était discutable pour les deux études. Les études pivots ont été menées avec des groupes sous famciclovir à des dosages différents.

L'étude 083 a été présentée pour montrer l'efficacité chez des patients immunodéficients présentant des infections à virus herpès simplex. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée contre l'aciclovir, en double aveugle et à double placebo, du famciclovir versus aciclovir, administré en traitement épisodique instauré en clinique d'infections mucocutanées récurrentes à virus herpès simplex, chez des patients infectés par le VIH. Pour le paramètre principal d'efficacité, des intervalles de confiance ont été utilisés pour la différence entre les proportions (famciclovir moins aciclovir), pour évaluer les effets du traitement. Le famciclovir a été considéré comme étant équivalent à l'aciclovir, si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % à 2 bornes était inférieure à 15 %. Les variables secondaires incluaient la proportion de patients ayant développé de nouvelles lésions pendant la durée de l'étude (y compris le temps de médication hors étude), les temps écoulés respectivement jusqu'à la guérison complète, l'arrêt de l'excrétion virale et la disparition de la douleur au niveau des lésions. L'étude 083 a montré que le famciclovir présentait une efficacité contre les virus herpès simplex chez les patients VIH positifs équivalente à celle de l'aciclovir.

Le CHMP a convenu que les indications traitement des épisodes initiaux et récurrents d'herpès génital chez des patients immunocompétents et traitement des épisodes récurrents d'herpès génital chez des patients immunodéficients étaient étayées par les données disponibles.

d) SUPPRESSION DE L'HERPES GENITAL RECURRENT CHEZ DES ADULTES IMMUNOCOMPETENTS ET IMMUNODEFICIENTS

Formatted: Bullets and Numbering

Pour étayer le bénéfice thérapeutique du famciclovir dans le traitement supprimeur de l'herpès génital, une étude de détermination de la dose (étude 024) et deux études pivots (études 033 et 049) menées chez des patients immunocompétents, ainsi qu'une étude de détermination de la dose (étude 102) menée chez des patients immunodéficients ont été présentées.

Tous les essais de suppression de l'herpès génital étaient contrôlés contre placebo. Les études pivots 033 et 049 chez des patients immunocompétents étaient des essais randomisés, en double aveugle et contrôlés contre placebo. Les patients qui répondaient aux critères d'éligibilité ont été randomisés pour recevoir soit le famciclovir (125 mg TID, 250 mg BID ou 250 mg TID) ou le placebo pendant 52 semaines. La population de patients incluait des sujets qui étaient des candidats pour le traitement supprimeur. Les résultats des études 033 et 049 ont montré un effet significatif du famciclovir en ce qui concerne la suppression de l'herpès génital récurrent.

L'étude 024 était un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, qui portait sur le temps écoulé avant la première récurrence. Les résultats ont montré que les deux posologies BID (*bis in die*, deux fois par jour), 125 et 250 mg, étaient significativement meilleures que le placebo. La plupart des analyses réalisées ont montré que seul le famciclovir 250 mg BID donnait des résultats significativement meilleurs que le placebo.

L'étude 102 était une étude croisée, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du famciclovir par voie orale dans la suppression de l'herpès génital récurrent symptomatique et asymptomatique chez des patients infectés par le VIH. Les participants ont été randomisés pour recevoir soit du famciclovir 500 mg soit le placebo BID pendant 8 semaines, suivies d'une période d'élimination de 7 jours, puis d'une seconde période de 8 semaines durant laquelle les patients ont reçu le traitement non expérimenté au cours de la première période. Le paramètre principal d'efficacité était le nombre (%) de jours d'excrétion virale à partir de sites non génitaux. Les paramètres secondaires clés d'efficacité étaient le nombre (%) de jours d'excrétion virale à partir de tout site et le nombre (%) de jours d'excrétion virale spécifique des différents sites pendant chaque période de traitement.

Tous les patients qui ont commencé la médication de l'étude pendant la période 1 ont été inclus dans l'analyse ITT réalisée pour cette période. Il y avait 48 patients inclus et traités. Parmi ces derniers, seulement 27 ont terminé l'étude. Au total 14 patients sont sortis de l'étude pendant la période 1 et 7 patients pendant la période 2. Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne le moment de la sortie de l'étude. La durée de l'étude a été considérée comme étant trop courte pour permettre de procéder à une évaluation fiable de l'efficacité prophylactique du famciclovir. Il a cependant été noté que la proportion des sujets ayant reçu le placebo qui présentaient une excrétion virale à partir de sites non génitaux pendant la période 1, était environ 4 fois plus élevée que celle observée chez les patients traités par le famciclovir qui présentaient une excrétion virale non génitale, et les différences entre les groupes de traitement dans les proportions de patients présentant une excrétion étaient statistiquement significatives tant pour la période 1 que dans les analyses croisées.

Le CHMP a reconnu qu'aucune étude comparative avec l'aciclovir n'a été menée. Il a cependant accepté que l'indication suppression de l'herpès génital récurrent chez des adultes immunocompétents et immunodéficients était étayée par les données disponibles.

Rubrique 4.2: Posologie et mode d'administration

ZONA

ZONA CHEZ DES ADULTES IMMUNOCOMPÉTENTS

Plusieurs doses et fréquences d'administration (BID, TID) ont été étudiées dans différents essais cliniques. Sur la base des données disponibles, le CHMP a estimé que la posologie 500 mg TID s'est avérée plus efficace que la posologie 250 mg TID, en ce qui concerne les critères d'évaluation étudiés. La posologie 750 mg TID n'a montré aucun avantage par rapport à la posologie 500 mg TID. Le CHMP a approuvé la dose de 500 mg TID dose pendant une période de 7 jours pour cette indication.

ZONA CHEZ DES ADULTES IMMUNODÉFICIENTS

Dans l'étude 086, des patients immunodéficients souffrant d'un zona ont été traités pendant 10 jours par 500 mg TID de famciclovir ou 800 mg TID d'aciclovir pendant 10 jours. La posologie 500 mg TID de famciclovir a été choisie comme représentant la dose la plus élevée approuvée pour le zona chez des patients immunocompétents. La durée de traitement de 10 jours a été choisie pour maximiser l'efficacité dans cette population «à risque».

Le CHMP a considéré que l'étude soumise à l'appui de cette indication (086) présentait plusieurs défauts (p. ex. pertinence discutable du critère principal «formation de nouvelles lésions pendant la médication», étude non conçue pour une comparaison de critères secondaires), mais les données ont indiqué une efficacité pour le famciclovir similaire à celle de l'aciclovir 5 x 800 mg/jour. La posologie proposée (500 mg TID) est également conforme aux recommandations actuelles et aux RCP dans la grande majorité des EM.

ZONA OPHTALMIQUE CHEZ DES ADULTES IMMUNOCOMPÉTENTS

Dans l'étude 098, la posologie 500 mg TID de famciclovir s'est avérée non inférieure à l'aciclovir 5 x 800 mg/jour. Il a été noté que cette dose est aussi conforme aux recommandations actuelles mentionnées dans la littérature (Dworkin RH et al., Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Aucune disharmonie concernant la posologie pour cette indication n'a été notée dans l'ensemble des EM. Le CHMP a noté que l'étude 098 paraissait acceptable en ce qui concerne la conception et les résultats. La posologie suggérée de 500 mg TID de famciclovir pendant 7 jours a pu être approuvée.

HERPES GENITAL

ADULTES IMMUNOCOMPÉTENTS

(PREMIER) EPISODE INITIAL

Plusieurs doses ont été étudiées dans des études pivots (004, 011, 040). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre tous les groupes de doses de famciclovir et l'aciclovir pour tous les paramètres principaux d'efficacité, dans l'ensemble des trois essais cliniques. Dans l'étude 004, la posologie 750 mg TID de famciclovir ne s'est pas avérée supérieure aux posologies 250 mg TID ou 500 mg TID pour les critères principaux d'efficacité et n'a pas été incluse dans les études subséquentes.

Pour le groupe de la dose de 125 mg de famciclovir, il a été observé pour certains critères une efficacité moindre par rapport à celle des groupes de doses plus élevées, qui était cohérente pour les deux essais. L'efficacité de la dose de 125 mg de famciclovir s'est également avérée inférieure à celle des doses plus élevées chez des patients primaires ayant développé de nouvelles lésions après le début du traitement antiviral. Ces patients connaissant en général un épisode initial plus sévère que ceux développant un épisode récurrent (Sacks 1995), il a été considéré qu'une dose de départ de 125 mg de famciclovir serait moins efficace qu'une dose plus élevée. Aucune différence dans les critères d'efficacité n'a été notée entre les doses de 250 mg et 500 mg de famciclovir. Toutes les doses de famciclovir ont été bien tolérées, sans aucune différence ni dans la nature ni dans la fréquence des événements indésirables entre les différentes doses de famciclovir. Par conséquent, la dose de 250 mg de famciclovir a été choisie comme dose minimale efficace pour traiter l'épisode initial d'herpès génital.

TRAITEMENT EPISODIQUE DE L'HERPES RECURRENT ET SUPPRESSION DE L'HERPES RECURRENT

Aucune incohérence n'a été observée en ce qui concerne le traitement épisodique dans l'ensemble des EM; la dose de 125 mg BID pendant cinq jours a donc été considérée comme constituant la posologie acceptable pour cette indication.

Concernant la suppression, la posologie 250 mg BID est conforme aux lignes directrices existantes. Dans les deux études pivots, trois posologies ont été étudiées: 125 mg TID, 250 mg BID, 250 mg TID. Toutes les posologies étaient supérieures au placebo en ce qui concerne les deux critères principaux et ont été considérées comme pertinentes. Dans les études 033 et 049, il a été noté qu'aucun lien de cause à effet n'a été observé.

Le CHMP a constaté que la dose quotidienne recommandée pour le traitement épisodique de l'herpès génital récurrent (125 mg BID) chez des patients immunocompétents est plus faible que la dose recommandée pour la suppression (250 mg BID). Les doses choisies pour le traitement épisodique et la suppression de l'herpès génital récurrent chez le patient immunocompétent ont été déterminées dans des essais répétés, à doses multiples et contrôlés contre placebo.

Deux études (035 et 036) ont été présentées pour examiner trois doses (125 mg, 250 mg et 500 mg BID pendant cinq jours) pour le traitement épisodique de l'herpès génital récurrent chez des patients immunocompétents. Les trois doses ont toutes été significativement plus efficaces que le placebo s'agissant du temps écoulé avant la guérison des lésions, la disparition des symptômes et l'arrêt de l'excrétion virale. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les trois groupes de doses actives. Globalement, il n'y avait aucune différence de nature, de fréquence ni de gravité des

événements indésirables observés dans les trois groupes de doses actives ou le groupe placebo. La dose de 125 mg BID a donc été identifiée comme étant la dose minimale efficace. La posologie pour la suppression de l'herpès génital récurrent chez des patients immunocompétents a fait l'objet également de trois études. Une étude de recherche de dose (024) a montré que les deux posologies, 125 mg et 250 mg BID, étaient significativement meilleures que le placebo. Cependant, la posologie 250 mg BID induisait l'effet le plus important sur la suppression dans l'analyse du temps écoulé avant la première récurrence cliniquement confirmée d'herpès génital. Alors qu'il paraît paradoxal que la dose recommandée pour la suppression de la récurrence de l'herpès génital est plus élevée que celle utilisée pour traiter la flambée active d'une récurrence, le critère d'évaluation clé était le temps écoulé avant une récurrence cliniquement confirmée. Pour ce critère d'évaluation, la posologie 250 mg BID était supérieure à la posologie 125 mg BID. Dans les études pivots 033 et 049, la posologie 250 mg BID a été évaluée en parallèle avec les posologies 125 mg TID et 250 mg TID. Elles étaient toutes efficaces par comparaison avec le placebo et similaires les unes aux autres quant au temps écoulé avant la première récurrence cliniquement confirmée et la proportion de patients exempts d'épisodes de lésions virologiquement confirmés après 6 mois. Sur la base des résultats de ces trois études, la posologie 250 mg BID a été choisie pour la suppression de l'herpès génital, car elle était supérieure aux posologies une fois par jour et 125 mg BID dans l'étude 024, son efficacité a été démontrée dans l'ensemble des trois études et les posologies TID ne présentaient pas d'avantage net sur elle dans les études 033 et 049. Le CHMP a conclu que les données disponibles étayaient l'efficacité et la sécurité des doses choisies, tant pour ce qui concerne la posologie 125 mg BID pour le traitement des épisodes récurrents que la posologie 250 mg BID pour le traitement supprimeur de l'herpès génital.

ADULTES IMMUNODEFICIENTS

TRAITEMENT EPISODIQUE DE L'HERPES RECURRENT

Famvir est indiqué pour le traitement épisodique des infections récurrentes à herpès simplex chez les patients infectés par le VIH, chez lesquels la posologie recommandée est 500 mg BID pendant sept jours. Le CHMP a donc approuvé la restriction à l'herpès génital récurrent chez les patients infectés par le VIH, ce qui reflète le résultat de l'étude clinique correspondante (083).

Un résumé des études combinées 102 et 195 montre que les bénéfices du famciclovir dans la suppression de la récurrence du VHS chez le patient immunocompétent sont observés chez le patient infecté par le VIH. Dans l'étude 102, 83 % des patients infectés par le VIH ayant reçu du famciclovir sont restés exempts de récurrence, contre 42 % des patients ayant reçu le placebo. Sur les 4 mois de la durée de l'étude 195, 90 % des patients infectés par le VIH sont restés exempts de récurrences cliniquement diagnostiquées. Les résultats des deux études sont similaires à ceux qui ont été rapportés (Mertz *et al.*, 1997) chez des patients immunocompétents dans une étude de 4 mois, dans laquelle 90 % des patients ayant reçu du famciclovir sont restés exempts d'herpès génital virologiquement confirmé, contre 48 % des patients traités par le placebo. Alors que les deux études 102 et 195 étaient d'une taille et d'une diversité de patients inclus restreintes, les résultats obtenus pour la suppression de la récurrence virale étaient cohérents et s'étendaient aux patients présentant des numérations de cellules CD4+ tant inférieures que supérieures à 200 cellules/mm³. La durée de la période de traitement actif n'avait été que de 8 semaines. Bien que non contrôlée, l'étude 195 a apporté quelques éléments en faveur de l'efficacité suppressive également en ce qui concerne d'autres critères d'évaluation (récurrence virologique/clinique).

Malgré quelques défauts dans l'étude pivot relative à cette indication et/ou ce groupe (083), qui pris globalement empêchent de tirer une conclusion fiable concernant la non infériorité de la posologie 500 mg BID de famciclovir versus 5 x 400 mg d'aciclovir, il a été reconnu que cette posologie est approuvée dans la majorité des EM de l'UE. Un article (Strick *et al.*, 2006) a porté sur la discussion des avantages du traitement supprimeur versus épisodique du VHS chez les patients infectés par le VIH. En résumé, le famciclovir 500 mg BID est efficace et sûr dans la suppression des flambées récurrentes de VHS chez des patients infectés par le VIH. Le CHMP a donc adopté la posologie 500 mg BID pendant sept jours comme posologie approuvée dans cette indication.

SUPPRESSION DE L'HERPES RECURRENT

La posologie 500 mg BID est recommandée dans certaines lignes directrices et aucune autre posologie n'a été étudiée. L'étude 102 a porté sur la comparaison de la dose de 500 mg BID de famciclovir avec le placebo. La posologie quotidienne approuvée du traitement soit épisodique soit supprimeur de l'herpès génital récurrent chez des patients infectés par le VIH est 500 mg BID. La dose recommandée pour traiter des patients infectés par le VIH est supérieure à celle recommandée chez des patients immunocompétents, car l'expérience clinique et la pratique de prescription suggèrent que des doses plus élevées d'antiviraux sont nécessaires pour assurer une suppression appropriée chez des patients infectés par le VIH. En outre, dans les essais cliniques, le famciclovir 500 mg BID s'est avéré efficace, sûr et bien toléré dans ce groupe de patients. La posologie a donc été approuvée par le CHMP.

Population spéciale

Les recommandations posologiques proposées pour des patients insuffisants rénaux, insuffisants rénaux hémodialysés, insuffisants hépatiques et des personnes âgées ont été approuvées par le CHMP. Famvir n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, dans la mesure où aucune donnée de sécurité ni d'efficacité n'a été générée dans cette population de patients.

Considérations relatives à la dose de 750 mg

Le CHMP a pris note des doses recommandées pour les différentes posologies indiquées ci-dessus. La dose la plus élevée à administrer sur la base de l'évaluation des données présentées est 500 mg de famciclovir. Les comprimés dosés à 750 mg sont donc considérés comme étant obsolètes. Le CHMP recommande par conséquent le retrait de ce dosage dans les EM concernés. Au sein de l'EEE, les comprimés dosés à 750 mg sont actuellement autorisés uniquement en Irlande, au RU et en Espagne.

Rubrique 4.3: Contre-indications

Cette rubrique a été mise à jour pour retirer les populations de patients non étudiées, comme cela doit être mentionné à la rubrique 4.4. Famvir ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité au principe actif, à l'un des autres composants et au penciclovir.

Rubrique 4.4: Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cette rubrique a été mise à jour pour indiquer l'utilisation dans des populations spéciales, qui étaient incluses auparavant dans la rubrique 4.3. De plus, une mise en garde a été révisée pour préciser que même si la fréquence de l'excrétion virale a été réduite par l'utilisation d'un antiviral, le risque de transmission reste théoriquement possible; il convient donc de conseiller aux patients d'éviter les rapports sexuels. Une publication récente de *Money B. et al.*, a étayé l'inclusion de cette mise en garde, qui a été approuvée par le CHMP.

Rubrique 4.5: Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction cliniquement importante n'a été identifiée. Cependant, le famciclovir est rapidement converti *in vivo* en penciclovir, qui est éliminé du plasma essentiellement par excrétion rénale. Le probénécide, un inhibiteur connu du système de transport des acides organiques, ou des médicaments éliminés de manière importante par sécrétion tubulaire active, peuvent modifier l'élimination rénale du penciclovir, par inhibition ou compétition au niveau du site de sécrétion tubulaire. Il existe des preuves dans la littérature que le probénécide modifie l'élimination de composés structurellement apparentés au penciclovir. Par conséquent, une interaction du famciclovir/penciclovir avec le probénécide ne peut être exclue. Par analogie avec les rapports ci-dessus, il a été émis l'hypothèse que le probénécide peut augmenter l'ASC du penciclovir d'environ 50 %. Le CHMP a convenu que les patients traités par 500 mg TID, co-administrés avec du probénécide, doivent être surveillés pour une éventuelle toxicité. Il a également été accepté que la réduction de la dose à 250 mg TID est la meilleure option en cas de toxicité importante. La formulation du RCP a été mise à jour pour y inclure cet aspect.

La rubrique a également été mise à jour pour indiquer des interactions entre médicaments dues à l'intervention de l'aldéhyde oxydase. La conversion *in vivo* du famciclovir en penciclovir nécessite deux étapes: la désacétylation du famciclovir en 6-désoxy-penciclovir et l'oxydation du 6-désoxy-penciclovir en penciclovir. La désacétylation est catalysée par l'enzyme aldéhyde oxydase. Récemment, deux articles ont été publiés sur l'inhibition de l'aldéhyde oxydase du foie humain lors de recherches *in vitro* (Obach 2004; Obach et al., 2004). L'inhibiteur le plus puissant identifié dans ces études *in vitro* était le raloxifène.

Rubrique 4.6: Grossesse et allaitement

La présente rubrique a été mise à jour conformément aux informations de la rubrique 5.3, notamment en ce qui concerne la fécondité masculine. Les résultats des essais montrent l'absence de tout effet sur le nombre ou la concentration de spermatozoïdes en particulier, ce qui apporte des preuves solides que le type de toxicité testiculaire observée chez les animaux n'était pas évident chez les patients. Par contraste avec des résultats toxicologiques indiquant que le famciclovir induisait une toxicité testiculaire chez le rat, la souris et le chien à des doses d'au moins 150 mg/kg, ces études cliniques démontrent clairement qu'à des doses thérapeutiques de 250 mg BID (environ 6 mg/kg), le famciclovir ne modifie ni la spermatogenèse humaine ni la qualité du sperme. De plus, le traitement de longue durée par le famciclovir, à une dose de 250 mg BID pendant 52 semaines, était bien toléré chez les hommes présentant un herpès génital récurrent et a démontré que le profil de sécurité était comparable à celui du placebo.

Aucun changement constant n'a été observé pour plusieurs paramètres des spermatozoïdes à la suite d'un traitement de longue durée par 250 mg de famciclovir BID. Cependant, il ne peut être exclu que le traitement de courte durée par des doses élevées (p. ex. 500 mg TID) puisse affecter la fertilité masculine. La rubrique 4.6 a été mise à jour en conséquence.

Rubrique 4.7: Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les patients chez lesquels sont survenus certains événements indésirables doivent cependant s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

Rubrique 4.8: Effets indésirables

Les fréquences et la liste des événements indésirables de cette rubrique ont été mises à jour, sur la base d'une évaluation intégrée de la sécurité par rapport aux événements indésirables observés dans les essais cliniques et à l'expérience post-commercialisation.

Rubrique 5.1: Propriétés pharmacodynamiques

Une analyse des données actuelles sur la résistance virale au famciclovir a été révisée et indiquée dans cette rubrique. Il n'y a pas de preuve d'une augmentation quelconque de la résistance, en dépit de l'accroissement progressif de l'utilisation d'antiviraux. La capacité des VHS d'établir une infection latente durant toute la vie, associée à la découverte que la grande majorité des isolats de VHS résistants étudiés à ce jour ont réduit la pathogénicité par rapport aux virus de types sauvages, contribuent à expliquer cette observation. La présente rubrique du RCP a donc été révisée pour refléter les connaissances actuelles sur la résistance virale.

Rubrique 5.2: Propriétés pharmacocinétiques

La rubrique a été révisée, en particulier en ce qui concerne les populations spéciales, comme celle des personnes âgées. Sur la base de comparaisons d'études croisées, l'ASC moyenne du penciclovir était plus élevée de près de 30 % et la clairance rénale du penciclovir inférieure d'environ 20 %, après administration orale de famciclovir chez des volontaires âgés (65 à 79 ans) par comparaison avec des volontaires plus jeunes. Cette différence peut être due en partie à des différences de fonction rénale

entre les deux groupes d'âge. Aucun ajustement de la dose en fonction de l'âge n'est recommandé, à moins que la fonction rénale soit diminuée.

Rubrique 5.3: Données de sécurité précliniques

La déclaration concernant la réversibilité de la dégénérescence de l'épithélium testiculaire a été mise à jour. La mention que les résultats testiculaires étaient largement réversibles est étayée par des observations faites dans les études de la toxicité chronique des doses, dans lesquelles les résultats de dégénérescence de l'épithélium testiculaire étaient largement réversibles après une période de récupération de 12 semaines et partiellement réversibles après des périodes de rétablissement plus courtes.

Le CHMP a considéré que la réponse du TAMM n'était pas entièrement satisfaisante. Le CHMP a cependant approuvé la proposition du TAMM de s'engager à effectuer une surveillance spéciale des malignités et à les mentionner dans les futurs rapports périodiques de pharmacovigilance.

Notice

La notice a été mise à jour pour refléter l'harmonisation du RCP.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

En conclusion, sur la base de l'évaluation des propositions et des réponses du Tamm et suite à ses discussions, le CHMP a adopté des documents harmonisés d'informations sur le produit pour les diverses présentations de Famvir et dénominations associées, tenant compte des formes pharmaceutiques. En particulier, les indications et les recommandations posologiques qui y sont associées ont été harmonisées. Les engagements que le Tamm a prévu de prendre ont été acceptés. Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Famvir est favorable et que les documents d'informations sur le produit peuvent être approuvés.

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;

- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Famvir et dénominations associées (voir annexe I). Le CHMP a également recommandé le retrait des comprimés enrobés 750 mg pour Famvir et dénominations associées.

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Famvir et noms associés (voir Annexe I) 125 mg, comprimé pelliculé
Famvir et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimé pelliculé
Famvir et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimé pelliculé
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé
[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Infections à virus Varicelle Zona (VZV) - Zona

Famvir est indiqué dans

- le traitement du zona et du zona ophtalmique chez le patient adulte immunocompétent (voir rubrique 4.4)
- le traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé (voir rubrique 4.4)

Infections à virus Herpes simplex (HSV) - herpès génital

Famvir est indiqué dans

- le traitement du premier épisode et des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent
- le traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé
- la prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent et chez le patient adulte immunodéprimé

Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le virus HSV dont l'immunodépression était due au VIH (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Zona chez le patient adulte immunocompétent

500 mg trois fois par jour pendant sept jours.

Le traitement doit être initié le plus tôt possible après le diagnostic du zona.

Zona chez le patient adulte immunodéprimé

500 mg trois fois par jour pendant dix jours.

Le traitement doit être initié le plus tôt possible après le diagnostic du zona.

Herpès génital chez le patient adulte immunocompétent

Premier épisode d'herpès génital : 250 mg trois fois par jour pendant cinq jours. Le traitement doit être initié dès que possible après le diagnostic du premier épisode d'herpès génital.

Traitement épisodique des récurrences d'herpès génital : 125 mg deux fois par jour pendant cinq jours. Le traitement doit être initié le plus tôt possible après l'apparition des symptômes prodromaux (par exemple picotements, démangeaisons, brûlure, douleurs) ou des lésions.

Récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé

Traitement épisodique des récurrences d'herpès génital: 500 mg deux fois par jour pendant sept jours. Le traitement doit être initié le plus tôt possible après l'apparition des symptômes prodromaux (par exemple picotements, démangeaisons, brûlure, douleurs) ou des lésions.

Prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent

250 mg deux fois par jour. Le traitement préventif doit être arrêté après un maximum de 12 mois de traitement antiviral continu afin de réévaluer la fréquence et la sévérité des récurrences. La période minimale de réévaluation doit inclure deux récurrences. Les patients pour lesquels l'infection est toujours importante pourront être amenés à recommencer un traitement préventif.

Prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé

500 mg deux fois par jour.

Patient présentant une insuffisance rénale

La clairance du penciclovir, étant réduite en cas d'altération de la fonction rénale, mesurée par la clairance de la créatinine, une attention particulière devra être accordée au choix de la posologie chez l'insuffisant rénal. Des recommandations de doses pour le patient adulte présentant une insuffisance rénale sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Recommandations de doses chez le patient adulte présentant une insuffisance rénale

Indication et posologie usuelle	Clairance de la créatinine [ml/min]	Ajustement de la posologie
Zona chez le patient adulte immunocompétent		
500 mg trois fois par jour pendant 7 jours	≥ 60	500 mg trois fois par jour pendant 7 jours
	40 à 59	500 mg deux fois par jour pendant 7 jours
	20 à 39	500 mg une fois par jour pendant 7 jours
	< 20	250 mg une fois par jour pendant 7 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 7 jours
Zona chez le patient adulte immunodéprimé		
500 mg trois fois par jour pendant 10 jours	≥ 60	500 mg trois fois par jour pendant 10 jours
	40 à 59	500 mg deux fois par jour pendant 10 jours
	20 à 39	500 mg une fois par jour pendant 10 jours
	< 20	250 mg une fois par jour pendant 10 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 10 jours
Herpès génital chez le patient adulte immunocompétent – premier épisode d’herpès génital		
250 mg trois fois par jour pendant 5 jours	≥ 40	250 mg trois fois par jour pendant 5 jours
	20 à 39	250 mg deux fois par jour pendant 5 jours
	< 20	250 mg une fois par jour pendant 5 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 5 jours
Herpès génital chez le patient adulte immunocompétent – traitement épisodique des récurrences d’herpès génital		
125 mg deux fois par jour pendant 5 jours	≥ 20	125 mg deux fois par jour pendant 5 jours
	< 20	125 mg une fois par jour pendant 5 jours
	Patients hémodialysés	125 mg après chaque séance de dialyse pendant 5 jours
Herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé – traitement épisodique des récurrences d’herpès génital		
500 mg deux fois par jour pendant 7 jours	≥ 40	500 mg deux fois par jour pendant 7 jours
	20 à 39	500 mg une fois par jour pendant 7 jours
	< 20	250 mg une fois par jour pendant 7 jours
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse pendant 7 jours
Prévention des récurrences d’herpès génital chez le patient adulte immunocompétent		

250 mg deux fois par jour	≥ 40	250 mg deux fois par jour
	20 à 39	125 mg deux fois par jour
	< 20	125 mg une fois par jour
	Patients hémodialysés	125 mg après chaque séance de dialyse
Prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé		
500 mg deux fois par jour	≥ 40	500 mg deux fois par jour
	20 à 39	500 mg une fois par jour
	< 20	250 mg une fois par jour
	Patients hémodialysés	250 mg après chaque séance de dialyse

Patient présentant une insuffisance rénale sous hémodialyse

Les concentrations plasmatiques en penciclovir étant réduites de plus de 75 % après 4 h d'hémodialyse, le famciclovir doit être administré immédiatement après la séance de dialyse. Les posologies recommandées pour les patients hémodialysés sont présentées dans le Tableau 1.

Patient présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Sujet âgé (65 ans ou plus)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en dehors d'une insuffisance rénale.

Enfant et adolescent

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans en raison de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Mode d'administration

Famvir peut être pris sans tenir compte des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Hypersensibilité au penciclovir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation chez le patient présentant une insuffisance rénale

Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.9).

Utilisation chez le patient présentant une insuffisance hépatique

Le famciclovir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La transformation du famciclovir en penciclovir, son métabolite actif, peut être modifiée chez ces patients, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques en penciclovir et par conséquent une diminution d'efficacité du famciclovir.

Utilisation dans le traitement du zona

La réponse clinique doit être étroitement surveillée, notamment chez les patients immunodéprimés. Un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être envisagé lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.

Les patients présentant une forme compliquée de zona, c'est à dire ceux avec atteinte viscérale, zona disséminé, neuropathies motrices, encéphalite et complications cérébrovasculaires doivent être traités par un traitement antiviral par voie intraveineuse.

De plus, les patients immunodéprimés présentant un zona ophtalmique ou les patients ayant un risque élevé de développer une forme disséminée de la maladie ainsi qu'une atteinte viscérale doivent être traités par un traitement antiviral par voie intraveineuse.

Transmission de l'herpès génital

Il faut recommander aux patients même s'ils sont déjà sous traitement antiviral, de ne pas avoir de rapports sexuels en cas de symptômes. Au cours du traitement antiviral préventif, bien que la fréquence de l'excrétion virale soit significativement réduite, la transmission reste toujours possible. Par conséquent, en plus du traitement par le famciclovir, il est recommandé aux patients d'avoir des relations sexuelles protégées.

Autre

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur le famciclovir

Aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

L'utilisation concomitante du probénécide peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de penciclovir, le métabolite actif du famciclovir, par élimination compétitive.

Par conséquent, les patients recevant du famciclovir à une dose de 500 mg trois fois par jour en association avec du probénécide doivent être surveillés en raison du risque de toxicité. Si les patients présentent des sensations vertigineuses graves, une somnolence, une confusion ou d'autres troubles du système nerveux central, une réduction de la posologie du famciclovir à 250 mg trois fois par jour pourra être envisagée.

Le famciclovir nécessite de l'aldéhyde oxydase pour se transformer en penciclovir, son métabolite actif. Il a été mis en évidence que le raloxifène est un inhibiteur très puissant de cette enzyme *in vitro*. L'administration concomitante du raloxifène pourrait affecter la formation du penciclovir et par conséquent l'efficacité du famciclovir. Lorsque le raloxifène est administré avec du famciclovir, l'efficacité clinique du traitement antiviral doit être surveillée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe un nombre limité de données sur l'utilisation du famciclovir chez les femmes enceintes (moins de 300 cas de grossesse). Sur la base de ces informations réduites, les analyses cumulatives à la fois des cas de grossesses rétrospectifs et prospectifs n'ont pas démontré que cette substance entraîne des malformations fœtales ou des anomalies congénitales. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes du famciclovir ou du penciclovir (le métabolite actif du famciclovir). Le famciclovir ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels.

Allaitement

Il n'est pas établi que le famciclovir soit excrété dans le lait maternel. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du penciclovir dans le lait maternel. Si l'état de la patiente nécessite un traitement par le famciclovir, l'arrêt de l'allaitement doit être envisagé (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Les données cliniques n'indiquent pas que le famciclovir ait un impact sur la fertilité masculine après un traitement de longue durée à une dose orale de 250 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients qui présentent des sensations vertigineuses, une somnolence, une confusion ou d'autres troubles du système nerveux central pendant la prise de Famvir doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Des céphalées et des nausées ont été rapportées au cours des études cliniques. Elles ont généralement été d'intensité légère à modérée et leur incidence a été similaire à celle observée chez les patients recevant un placebo. Tous les autres effets indésirables ont été ajoutés depuis la commercialisation.

Un total de 1587 patients a reçu du famciclovir aux doses recommandées dans des études contrôlées versus placebo (n=657) et contre une substance active (n=930). Ces études cliniques ont été rétrospectivement analysées afin d'attribuer une catégorie de fréquence pour tous les effets indésirables mentionnés ci-dessous. Pour les effets indésirables non observés dans ces études, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % ne doit pas être supérieure à 3/X (basé sur la « règle de 3 »), où X représente la taille de l'échantillon total (n=1587).

Les effets indésirables (Tableau 2) sont classés par groupe de fréquence en utilisant la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 2 Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Thrombocytopénie.
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Confusion.
Rare:	Hallucinations.
Affections du système nerveux	
Très fréquent:	Céphalées.
Fréquent:	Sensations de vertiges, somnolence.
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Nausées, vomissements.
Affections hépatobiliaires	
Fréquent:	Anomalies des tests de la fonction hépatique.
Rare:	Ictère cholestatique.
Affections de la peau et du tissu-sous cutané	
Fréquent:	Rash, prurit.
Uncommon:	Urticairé, réaction cutanée grave* (par exemple, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique).

* Effets indésirables jamais rapportés au cours des essais cliniques; cette catégorie est basée sur la "règle de trois".

Dans l'ensemble, les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques chez les sujets immunodéprimés ont été similaires à ceux rapportés chez les sujets immunocompétents. Les nausées, les vomissements et les anomalies des tests de la fonction hépatique ont été rapportés plus fréquemment, notamment à des doses de famciclovir plus élevées.

4.9 Surdosage

L'expérience du surdosage par le famciclovir est limitée. En cas de surdosage, un traitement symptomatique adapté doit être instauré. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont rarement été rapportés chez des patients présentant une maladie rénale sous-jacente et ayant reçu du famciclovir sans adaptation posologique selon la fonction rénale. Le penciclovir est dialysable. Ses concentrations plasmatiques sont réduites d'environ 75 % après 4 heures d'hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Nucléosides et nucléotides, des inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus, code ATC : JO5AB09

Mécanisme d'action

Le famciclovir est la prodrogue administrable par voie orale du penciclovir. Le famciclovir est rapidement transformé *in vivo* en penciclovir qui a une activité *in vitro* sur les virus *Herpes simplex* (HSV1 et HSV2), Varicelle Zona (VZV), Epstein-Barr et Cytomégalo virus.

L'activité antivirale du famciclovir administré par voie orale a été démontrée sur plusieurs modèles animaux : cet effet est dû à la transformation *in vivo* en penciclovir. Dans les cellules infectées par le virus, une enzyme virale la thymidine-kinase (TK) phosphoryle le penciclovir en un dérivé monophosphate qui est lui-même transformé en penciclovir triphosphate par les kinases cellulaires. Ce dérivé triphosphaté persiste dans les cellules infectées pendant plus de 12 heures et inhibe l'élongation de la chaîne d'ADN viral par inhibition compétitive de l'incorporation du déoxyguanosine triphosphate dans l'ADN viral en cours de formation stoppant ainsi la réplication de l'ADN viral. Dans les cellules non infectées par le virus traitées par le penciclovir, les concentrations de penciclovir-triphosphate sont à peine détectables. Par conséquent, la probabilité de toxicité pour les cellules hôtes mammifères est faible et aux concentrations thérapeutiques, le penciclovir ne devrait pas interférer avec les cellules non infectées par le virus.

Résistance

Comme pour l'aciclovir, la forme de résistance la plus fréquente dans des souches de HSV est une déficience de production de l'enzyme thymidine-kinase (TK). Il est donc attendu que ces souches déficientes en TK présentent une résistance croisée au penciclovir et à l'aciclovir.

Les résultats de 11 études internationales impliquant le penciclovir (formes topique ou intraveineuse) ou le famciclovir chez des patients immunocompétents ou immunodéprimés, incluant des études avec le famciclovir allant jusqu'à 12 mois de traitement, ont mis en évidence une fréquence faible d'isolats résistants au penciclovir : 0,2 % (2/913) des patients immunocompétents et 2,1 % (6/288) des patients immunodéprimés. Les isolats résistants ont été retrouvés pour la plupart en début de traitement ou dans le groupe placebo, avec des résistances observées pendant ou après le traitement avec le famciclovir ou le penciclovir chez deux patients immunodéprimés seulement.

Efficacité clinique

Dans des études contrôlées versus placebo et versus un comparateur chez des patients immunocompétents et chez des patients immunodéprimés présentant une forme non compliquée de zona, le famciclovir a été efficace sur la résolution des lésions. Dans une étude clinique contrôlée

versus un comparateur, le famciclovir s'est révélé efficace dans le traitement du zona ophtalmique chez des patients immunocompétents.

L'efficacité de famciclovir chez les patients immunocompétents présentant un premier épisode d'herpès génital a été mise en évidence dans trois études contrôlées versus un comparateur. Deux études contrôlées versus placebo chez des patients immunocompétents ainsi qu'une étude contrôlée versus un comparateur chez des patients infectés par le VIH présentant des récurrences d'herpès génital ont mis en évidence l'efficacité du famciclovir.

Deux études contrôlées versus placebo de 12 mois chez des patients immunocompétents présentant des récurrences d'herpès génital ont montré que les patients traités par du famciclovir avaient une diminution significative des récurrences comparée aux patients traités par placebo. Les études contrôlées versus placebo et les études non contrôlées de plus de 16 semaines ont montré que le famciclovir était efficace dans la prévention des récurrences d'herpès génital chez les patients infectés par le VIH ; l'étude contrôlée versus placebo a montré que le famciclovir diminue de manière significative à la fois la proportion des jours avec excrétion symptomatique et asymptomatique du virus *Herpes simplex*.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Absorption

Le famciclovir est la prodrogue orale du penciclovir qui est le composé antiviral actif. Après administration orale, le famciclovir est absorbé rapidement et de façon importante puis est transformé en penciclovir. La biodisponibilité du penciclovir après administration orale de famciclovir était de 77 %. La concentration plasmatique maximale moyenne du penciclovir, après une prise orale de 125 mg, 250 mg, 500 mg et 750 mg de famciclovir, était de 0,8 µg/ml, 1,6 µg/ml, 3,3 µg/ml et 5,1 µg/ml respectivement après un temps médian de 45 minutes après l'administration.

Les courbes de concentration plasmatique du penciclovir en fonction du temps sont similaires après administration de doses uniques et répétées (trois fois par jour et deux fois par jour) indiquant qu'il n'y a pas accumulation de penciclovir après des prises répétées de famciclovir.

L'exposition plasmatique (ASC) du penciclovir à partir du famciclovir oral n'est pas modifiée par les repas.

Distribution

Le penciclovir et son précurseur 6-désoxy sont faiblement liés aux protéines plasmatiques (< 20 %).

Métabolisme et élimination

Le famciclovir est principalement éliminé sous forme de penciclovir et de son précurseur 6-désoxy, qui sont éliminés dans les urines. Aucune trace de famciclovir inchangé n'a pas été détectée dans les urines. La sécrétion tubulaire contribue à l'élimination rénale du penciclovir.

La demi-vie plasmatique terminale du penciclovir après administration unique et répétée de famciclovir était approximativement de 2 heures.

Les études précliniques n'ont mis en évidence aucun potentiel d'induction des enzymes du cytochrome P450 ou d'inhibition du CYP3A4.

Caractéristiques dans des populations particulières

Patients présentant un zona

Une forme non compliquée de zona ne modifie pas de manière significative la pharmacocinétique du penciclovir mesurée après administration orale de famciclovir. La demi-vie plasmatique terminale du

penciclovir chez les patients présentant un zona est de 2,8 h et 2,7 h après administration respectivement de doses uniques et répétées de famciclovir.

Sujets présentant une insuffisance rénale

La clairance plasmatique apparente, la clairance rénale et la constante de vitesse d'élimination plasmatique du penciclovir ont diminué de manière linéaire avec l'altération de la fonction rénale, aussi bien après administration unique que répétée. Un ajustement de la posologie est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 4.2).

Sujets présentant une insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique légère à modérée n'a pas eu d'effet sur l'exposition plasmatique du penciclovir après administration orale de famciclovir. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). La pharmacocinétique du penciclovir n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La conversion du famciclovir en penciclovir, son métabolite actif peut être altérée chez ces patients entraînant alors des concentrations plasmatiques plus faibles en penciclovir, et par conséquent une diminution possible de l'efficacité du famciclovir.

Sujets âgés (65 ans ou plus)

Sur la base de comparaisons entre études, l'ASC moyenne du penciclovir a été augmentée de 30 % environ et la clairance rénale du penciclovir diminuée de 20 % environ après administration orale de famciclovir à des volontaires sains âgés (65-79 ans) par rapport à des volontaires sains plus jeunes. Cette différence pourrait être due en partie à des différences de fonction rénale entre les deux catégories d'âge. Aucun ajustement de la posologie lié à l'âge n'est nécessaire en dehors d'une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Sexe

De petites différences dans la clairance rénale du penciclovir entre les femmes et les hommes ont été rapportées et elles ont été attribuées aux différences de fonction rénale entre les deux sexes. Aucun ajustement de la posologie lié au sexe n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Des études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Génotoxicité

Le famciclovir ne s'est pas révélé génotoxique après une série exhaustive de tests *in vivo* et *in vitro* conçus pour détecter les mutations géniques, les altérations chromosomiques et les altérations réparables de l'ADN. Le penciclovir, comme les autres molécules de cette classe, a induit des altérations chromosomiques mais n'a pas induit de mutation génique dans des systèmes de cellules de bactéries ou de mammifères et aucune augmentation de la réparation de l'ADN *in vitro* n'a été mise en évidence.

Carcinogénicité

Chez des rats femelles ayant reçu des doses élevées, une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires, tumeurs communément rencontrées dans la lignée de rats utilisés dans les études de carcinogénicité, a été observée. Aucun effet sur l'incidence des tumeurs n'a été observé chez les rats mâles et chez les souris mâles ou femelles.

Toxicologie de la reproduction

Une altération de la fertilité (incluant des changements histopathologiques du testicule, une altération de la morphologie du sperme, une réduction de la concentration du sperme et de la motilité ainsi qu'une réduction de la fertilité) a été observée chez les rats mâles ayant reçu 500 mg/kg/jour. De plus, des changements dégénératifs de l'épithélium du testicule ont été notés dans les études de toxicité

générale. Cette altération était réversible et a également été observée avec d'autres molécules de cette classe. Des études chez l'animal n'ont pas indiqué d'effet négatif sur la fertilité de la femelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Famvir et noms associés (voir Annexe I) 125 mg, comprimé pelliculé
Famvir et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimé pelliculé
Famvir et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimé pelliculé
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

famciclovir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Famvir et noms associés (voir Annexe I) 125 mg, comprimé pelliculé
Famvir et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimé pelliculé
Famvir et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimé pelliculé
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

famciclovir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Famvir et noms associés (voir Annexe I) 125 mg, comprimé pelliculé

Famvir et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimé pelliculé

Famvir et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimé pelliculé

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

famciclovir

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Famvir et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Famvir
3. Comment prendre Famvir
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Famvir
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE FAMVIR ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Famvir est un médicament antiviral. Il empêche le virus responsable de l'infection de se multiplier. Le virus se multipliant très vite dès le début de l'infection, le traitement vous sera davantage bénéfique si vous prenez Famvir dès l'apparition des premiers symptômes.

Famvir est utilisé pour traiter deux types d'infections virales chez l'adulte :

- Le zona, qui est une infection virale due à un virus appelé Varicelle Zona (le même virus que celui qui provoque la varicelle). Famvir empêche le virus de se propager dans l'organisme, la guérison peut donc être plus rapide.
- Famvir est également utilisé pour le traitement des infections dues au virus du zona présent au niveau du contour de l'œil ou au niveau de l'œil lui-même (le zona ophtalmique).
- L'herpès génital qui est une infection virale due au virus *Herpes simplex* de type 1 ou 2. Il se transmet habituellement par les rapports sexuels. Il entraîne la formation de vésicules ainsi que des brûlures ou des démangeaisons autour des organes génitaux, qui peuvent être douloureuses. Famvir est utilisé pour traiter les herpès génitaux chez l'adulte. Les personnes qui présentent des épisodes fréquents d'herpès génital peuvent également se voir prescrire Famvir en prévention des crises.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE FAMVIR

Ne prenez jamais Famvir

- si vous êtes allergique (hypersensible) au famciclovir, à l'un des autres composants contenus dans Famvir listés à la rubrique 6, ou au penciclovir (le métabolite actif du famciclovir et pouvant être un composant d'autres médicaments).

Demandez conseil à votre médecin si vous pensez être allergique.

Faites attention avec Famvir

- Si vous avez des problèmes rénaux (ou si vous en avez eu auparavant). Votre médecin pourra décider de vous donner une dose plus faible de Famvir.
- Si vous avez des problèmes liés à votre système immunitaire.
- Si vous avez des problèmes hépatiques.

Si vous êtes dans une de ces situations, parlez-en à votre médecin avant de prendre Famvir.

Enfant et adolescent (âgé de moins de 18 ans)

L'utilisation de Famvir n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent.

Prévenir la transmission de l'herpès génital à d'autres personnes

Si vous prenez Famvir pour traiter ou pour prévenir un herpès génital, ou si vous avez des antécédents d'herpès génital, vous devez avoir des rapports sexuels protégés, notamment par l'utilisation de préservatifs. Ces mesures sont importantes pour éviter la transmission d'infections à d'autres personnes. Vous devez vous abstenir de tout rapport sexuel en cas de plaies ou de vésicules sur vos organes génitaux.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Il est particulièrement important que vous préveniez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Raloxifène (utilisé pour prévenir et traiter l'ostéoporose).
- Probénécide (utilisé pour traiter l'augmentation du taux d'acide urique dans le sang associée à de la goutte ou pour permettre l'augmentation des taux dans le sang des antibiotiques de la famille de la pénicilline) ou tout autre médicament pouvant affecter vos reins.

Aliments et boissons

Famvir peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, parlez-en à votre médecin. Famvir ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels associés à la prise de Famvir pendant la grossesse.

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin. Famvir ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, sauf en cas de nécessité absolue. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels associés à la prise de Famvir pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Famvir peut entraîner des sensations de vertiges, une somnolence ou une confusion. **Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines** si vous présentez l'un de ces symptômes pendant le traitement par Famvir.

Informations importantes concernant certains composants de Famvir

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament. Les comprimés de Famvir à 125 mg, 250 mg et 500 mg (selon le pays) contiennent du lactose.

3. COMMENT PRENDRE FAMVIR

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- La dose quotidienne et la durée du traitement dépendront du type d'infection virale dont vous souffrez – voir ci-dessous. Votre médecin vous prescrira la dose adaptée à votre cas.
- Les résultats sont meilleurs si vous débutez la prise de médicament le plus tôt possible après l'apparition des premiers signes et symptômes.
- Vous devez éviter les rapports sexuels si vous présentez des symptômes d'herpès génital - même si vous avez déjà débuté le traitement par Famvir. Vous risqueriez de transmettre l'infection à votre partenaire.
- Si vous avez ou si vous avez eu des problèmes rénaux, votre médecin pourra décider de vous donner une dose plus faible de Famvir.

Posologie en cas de zona :

Si votre système immunitaire est normal, la dose recommandée est de

- un comprimé de 500 mg trois fois par jour, pendant sept jours

Si votre système immunitaire est affaibli, la dose recommandée est de

- un comprimé de 500 mg trois fois par jour, pendant dix jours.

Posologie en cas d'herpès génital

La dose dépend de l'état de votre système immunitaire et du stade de votre infection.

Si votre système immunitaire est normal, les doses à prendre sont les suivantes :

Pour le *premier épisode*, la dose recommandée est de :

- un comprimés de 250 mg trois fois par jour, pendant cinq jours.

Pour le *traitement des récurrences*, la dose recommandée est de :

- un comprimé de 125 mg deux fois par jour, pendant cinq jours.

Pour la *prévention des récurrences*, la dose recommandée est de :

- un comprimé de 250 mg deux fois, par jour.

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à prendre vos comprimés.

Si votre système immunitaire est affaibli, les doses à prendre sont les suivantes :

Pour le *traitement des récurrences*, la dose recommandée est de :

- un comprimé de 500 mg deux fois par jour, pendant sept jours.

Pour la *prévention des récurrences*, la dose recommandée est de

- un comprimé de 500 mg deux fois par jour.

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à prendre vos comprimés.

Si vous avez pris plus de Famvir que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que ce que l'on vous a dit de prendre ou si quelqu'un prend accidentellement votre médicament, vous devez consulter immédiatement votre médecin ou l'hôpital et leur montrer votre boîte de comprimés.

La prise d'une trop grande quantité de Famvir peut affecter les reins. Chez les patients ayant déjà des problèmes rénaux cela peut, dans de rares cas, conduire à une insuffisance rénale si la dose n'est pas correctement diminuée.

Si vous oubliez de prendre Famvir

Si vous oubliez de prendre une dose de Famvir, vous devez prendre la dose oubliée dès que vous vous en apercevez, puis prenez la dose suivante à l'heure prévue. Cependant, ne prenez pas deux doses en moins d'une heure, si c'est le cas vous devez sauter la dose que vous avez oubliée de prendre. De plus, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Famvir peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables provoqués par Famvir sont habituellement d'intensité légère à modérée.

La fréquence des effets indésirables possibles, listés ci-dessous, est définie en utilisant la convention suivante :

- Très fréquent (concernant plus de 1 patient sur 10)
- Fréquent (concernant de 1 à 10 patients sur 100)
- Peu fréquent (concernant de 1 à 10 patients sur 1 000)
- Rare (concernant de 1 à 10 patients sur 10 000)
- Très rare (concernant moins de 1 patient sur 10 000)

Effets indésirables graves et rares de Famvir sont:

- Apparition de **vésicules importantes** sur la peau ou sur les muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux (cela pourrait être les signes d'une réaction allergique cutanée grave, voir la fréquence ci-dessous).
- **Ecchymoses inexpliquées**, taches rougeâtres ou violacées sur la peau ou **saignement de nez** (cela pourrait être les signes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines, voir la fréquence ci-dessous).

Prévenez votre médecin ou allez aux urgences de l'hôpital le plus proche, si vous présentez l'un de ces effets.

Effets indésirables très fréquents

- Maux de tête

Effets indésirables fréquents

- Nausées
- Vomissements
- Sensations de vertiges
- Somnolence
- Eruption cutanée
- Démangeaisons
- Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique

Effets indésirables peu fréquents

- Confusion
- Réactions cutanées graves

Effets indésirables rares

- Hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles)
- Jaunissement de la peau et/ou des yeux
- Diminution du nombre de plaquettes

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER FAMVIR

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Famvir après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après la date d'expiration. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- [A compléter au niveau national]
- Ne pas utiliser, si vous remarquez que le conditionnement est endommagé ou présente des signes d'altération.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Famvir

[A compléter au niveau national]

Qu'est ce que Famvir et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]