

I. MELLÉKLET

**A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK MEGNEVEZÉSEI, GYÓGYSZERFORMÁK,
HATÁSERŐSSÉGEK, AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI , KÉRVÉNYEZŐK, A FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Ausztria	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Ciprus	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Ciprus	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánia	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánia	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnország	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnország	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finnország	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Franciaország	Oravir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Franciaország	Oravir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Németország	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Németország	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Németország	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmtabletten	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Németország	Famciclovir-SB 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Németország	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Görögország	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Görögország	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Görögország	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Magyarország	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Magyarország	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánia	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánia	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	750 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Olaszország	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Olaszország	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Olaszország	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Olaszország	Famciclovir Sandoz	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Olaszország	Famciclovir Sandoz	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Olaszország	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Olaszország	Famciclovir Sandoz	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Németország	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Hollandia	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Hollandia	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Hollandia	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Hollandia	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanyolország	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanyolország	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanyolország	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanyolország	Famvir	750 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Svédország	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Svédország	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Svédország	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	125 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	250 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	500 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	Famvir	750 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A FAMVIR ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE (LÁSD I. MELLÉKLET)

A Famvir (famciklovir) szerepelt az alkalmazási előírás harmonizációjára váró gyógyszerek jegyzékében, és betejesztést kezdeményeztek az eltérések megoldása és a nemzetileg jóváhagyott alkalmazási előírások európai harmonizálása céljából. A betejesztés minden hatáserősségre (125mg, 250mg, 500mg és 750mg) és engedélyre kiterjedt.

A famciklovir a vírusellenes nukleozidanalóg penciklovir orális előanyaga, amely az 1-es (HSV-1) és 2-es típusú herpes simplex vírus (HSV-2) és a varicella zoster vírus (VZV) ellen hatásos.

A szájon át történő beadás után a famciklovir jelentős first-pass metabolizmuson megy keresztül, és penciklovirrál alakul. A penciklovir abszolút biológiai hozzáférhetősége a famciklovir adása után 77%.

A fertőzött sejtekben a penciklovir a virális timidin-kináz által gyorsan alakul penciklovir-monofoszfáttá, amely viszont penciklovir-trifoszfáttá alakul a celluláris kinázok által. A penciklovir-trifoszfát hasonlít a deoxiguanozin-trifoszfáthoz (dGTP), amely a DNS alkotója. A vírus DNS polimeráz tévesen egyesül a nukleozid analóg penciklovir-trifoszfáttal a növekvő vírus DNS szálba dGTP helyett, amely a vírus DNS lánc terminációját és a vírusreplikáció leállítását eredményezi. Ezért a penciklovir virosztatikus. A penciklovir maximális plazmakoncentrációját a beadás után 1 órán belül éri el.

4.1 Terápiás javallat

A különböző tagállamok alkalmazási előírásaiban számos javallat szerepelt a Famvir-ra..

A rendelkezésre álló adatokat és a jelenlegi tudományos ismereteket tekintetbe véve, a CHMP a következőket tekintette az harmonizált javallatoknak:

Varicella zoster vírus (VZV) fertőzések – herpes zoster

A Famvir javallt

- a herpes **zoster** és herpes zoster **ophthalmicus** kezelésére **immunkompetens** felnőtteknél (lásd 4.4 pont)
- a herpes zoster kezelésére **immunkompromittált** felnőtteknél (lásd 4.4 pont)

Herpes simplex vírus (HSV) fertőzések – herpes genitalis

A Famvir javallt

- a herpes genitalis **első és rekurráló** epizódjának kezelésére **immunkompetens** felnőtteknél
- a herpes genitalis **rekurráló** epizódjának kezelésére **immunkompromittált** felnőtteknél
- a **rekurráló** herpes genitalis szuppressziójára **immunkompetens** és **immunkompromittált** felnőtteknél

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat olyan HSV-vel fertőzött betegeknél, akik HIV¹-fertőzéstől egyéb ok miatt immunkompromittáltak (lásd 5.1 pont).

A tudományos megbeszélések részletezése javallatonként lebontva alább található.

- HERPES ZOSTER IMMUNKOMPETENS ÉS IMMUNKOMPROMITTÁLT FELNŐTTEKNÉL

A 007. és 008. számú döntő fontosságú vizsgálatok alkották a kezdeti engedélyezési dossziék alapját. A 007. sz. vizsgálat randomizált, kettős-vak, double-dummy, aktív kontrollós vizsgálat volt. A 008. sz. vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo kontrollós volt. Mindkét vizsgálatba szövődménymentes herpes zosterben szenvedő immunkompetens betegeket vontak be. Az elsődleges hatékonysági végpont mindkét vizsgálatban a léziók teljes hegesedéséig eltelt idő volt az elsődlegesen érintett bőrtérületen a beválogatás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban. A másodlagos végpontok a következők voltak: a hólyagok, fekélyek és hegek eltűnéséig eltelt idő; a virális shedding időtartama; az akut fájdalom elmúlásáig eltelt idő; és a post-herpeticus neuralgia (PHN) időtartama.

¹ HIV: humán immunhiány vírus

A 008. sz. vizsgálat kimutatta a naponta háromszor adott 750mg famciklovir statisztikailag szignifikáns különbségét a placeboval összehasonlítva, az elsődleges és számos másodlagos végpont tekintetében. A placebo választását komparátorként ugyanakkor vitathatónak tartották, mivel rendelkezésre állt az aciklovir aktív kezelési lehetőségként. A CHMP egyetértett abban, hogy a famciklovir szignifikáns csökkenést eredményezett a herpes zoster bőrtüneteinek gyógyulásáig eltelt időben. A herpes zoster akut kezelésében a naponta háromszor adott 750mg famciklovir hatására a teljes hegesedés rövidebb idő alatt történt, mint placebo esetén, és a naponta háromszor adott 750mg és 500mg is a hólyagok és fekélyek rövidebb idő alatti eltűnését eredményezte. A 007. sz. vizsgálat tervében néhány hiányosságot találtak. Nem mutatták ki a felsőbbrendűséget a fő kimeneteli mutatókra és statisztikailag a nem-alsóbbrendűségekre vonatkozó nem különböző eredményekből következtetés levonása nem volt lehetséges. Ugyanakkor, az adatokat megalapozottnak találták. A 086. sz. vizsgálat randomizált, kettős-vak, double-dummy, aktív kontrollos multicentrikus vizsgálat volt. Azokat a betegeket vonták be, akik csontvelő vagy szolid szerv transzplantációt, vagy onkológiai kezelést követően immunkompromittáltak voltak, és szövődménymentes herpes zosterben szenvedtek. Az elsődleges hatékonysági paraméter azon betegek aránya volt, akiknél új lézió jelentkezett a vizsgálati készítmény alkalmazása során. Másodlagos hatékonysági paraméterek a következők voltak: a léziók teljes hegesedéséig eltelt idő, a teljes gyógyulásig eltelt idő, és a fájdalom és a kiterjedés értékelése. A famciklovir hatékony volt a herpes zoster kezelésében immunkompromittált betegeknél. Egyenértékű volt az aciklovirral az új léziók kialakulásának megelőzésében, és nem volt szignifikáns különbség a 2 kezelési csoport között a hatékonysági paraméterekben. Ezen kívül, a famciklovir csökkent adagolási gyakoriságát a betegek nagyobb mértékben fogadták el. Ugyanakkor megjegyezték, hogy bár a másodlagos végpontok eredményei nem mutattak különbséget, a vizsgálat nem volt megfelelően alátámasztott a nem-alsóbbrendűség bizonyításában. A rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP egyetértett abban, hogy javasolja a herpes zoster kezelése immunkompetens és immunkompromittált betegeknél javallatot.

- HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS IMMUNOKOMPETENS FELNŐTTEKNÉL

A 098. sz. vizsgálat multicentrikus, randomizált, kettős vak, double-dummy vizsgálat volt, a naponta háromszor adott 500 mg famciklovir összehasonlítására a naponta 5-ször adott 800 mg aciklovirral. A nervus trigeminus ophthalmicus ágát is érintő lokalizált herpes zosterben szenvedő betegeket vontak be. Az elsődleges hatékonysági végpont azon betegek aránya volt, akiknél szemészeti manifesztáció jelentkezett a vizsgálat során (7 napos kezelési fázis és 6 hónapos utánkövetési időszak). Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél szemészeti manifesztációt észleltek a vizsgálat során, hasonló volt a famciklovirral és aciklovirral kezelték között. A súlyos szemészeti manifesztációval rendelkező betegek aránya szintén hasonló volt a két kezelési csoportban. Azon betegek aránya, akiknél látásromlás jelentkezett a vizsgálat során, kétszer olyan magas volt az aciklovirral kezeltéknél, mint a famciklovirt kapott betegeknél. Az elsődleges vagy másodlagos hatékonysági végpontok tekintetében nem volt szignifikáns különbség.

A CHMP egyetértett abban, hogy az aktív kezelések a szövődmények arányának csökkenéséhez vezettek a herpes zoster ophthalmicus esetében; amelynek mértéke azonban vitatható maradt. Megállapították az aciklovir kezelés klinikai előnyeit, és az aciklovir volt a standard ellátás a herpes zoster ophthalmicusszal összefüggő szemészeti szövődmények minimalizálására. Ezért nem vizsgáltak placebo-kart, ami magyarázza az antivirális szerek e vizsgálatban megmutatkozó abszolút hatékonyságát a szemészeti szövődmények megelőzésében. Mindazonáltal, a kezeletlen és a placeboval kezelt betegek irodalmi adatainak összehasonlításában a famciklovir csökkentette a fontos szemészeti manifesztációk előfordulását.

A CHMP egyetértett abban, hogy a rendelkezésre álló adatok alátámasztják „a herpes zoster ophthalmicus kezelése immunkompetens betegeknél” javallatot.

- HERPES GENITALIS, ELSŐ ÉS REKURRÁLÓ EPIZÓDOK IMMUNOKOMPETENS FELNŐTTEKNÉL ÉS REKURRÁLÓ EPIZÓDOK IMMUNKOMPROMITTÁLT FELNŐTTEKNÉL

A 004., 011. és 040. sz. vizsgálatok randomizált, multicentrikus vizsgálatok voltak. Aciklovirt alkalmaztak komparátorként és az elsődleges végpont a vírus elárasztás megszűnéséig eltelt idő volt. A 035. sz. és 036. sz. vizsgálatok randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos multicentrikus vizsgálatok voltak 3 famciklovir dózis (125mg, 250mg, 500mg) hatékonyságának és

biztonságosságának összehasonlítására a placebóval szemben a herpes genitalis rekkuráló epizódjának akut kezelésében. A betegeknek a genitalis területen voltak lézióik. A vizsgálatok kimutatták, hogy a famciklovir a rekkuráló herpes genitalis kezelésében szignifikánsan jobb volt, mint a placebo. Ugyanakkor, kérdéses volt a placebo kontrollok választása mindkét vizsgálatban. A döntő fontosságú vizsgálatokat különböző famciklovir adagolási karokkal végezték.

A 083. sz. vizsgálat mutatta be a hatékonyságot herpes simplex vírusfertőzésben szenvedő immunkompromittált betegeknél. A vizsgálat randomizált, aciklovir-kontrollos, kettős-vak, double-dummy, multicentrikus volt a famciklovir és aciklovir összehasonlítására a rekkuráló muco-cutan herpes simplex vírusfertőzés kórházban megkezdett epizodikus kezelésben HIV-fertőzött betegeknél. Az elsődleges hatékonysági paraméterek esetén az arányok különbségére viszonyított konfidencia intervallumot (famciklovir mínusz aciklovir) alkalmazták a kezelési hatások értékelésére. A famciklovirt akkor tekintették egyenértékűnek az aciklovirrel, ha a kétoldali 95%-os konfidencia intervallum felső határa kevesebb, mint 15% volt. Másodlagos változók a következők voltak: azon betegek aránya, akiknél a vizsgálati időszak során új léziók alakultak ki (beleértve az időn kívül adott vizsgálati készítményt), a teljes gyógyulásig eltelt idő, a vírus eláraszt megszűnéséig eltelt idő és a léziós fájdalom megszűnéséig eltelt idő. A 083. sz. vizsgálat azt mutatta, hogy a famciklovir ugyanolyan hatásos a herpes simplex kezelésben a HIV pozitív betegeknél, mint az aciklovir.

A CHMP egyetértett abban, hogy a rendelkezésre álló adatok alátámasztják a kezelési javallatot a herpes genitalis első és rekkuráló epizódjaiban immunkompetens betegeknél és a herpes genitalis rekkuráló epizódjaiban immunkompromittált betegeknél.

- A REKKURÁLÓ HERPES GENITALIS SZUPPRESSZIÓJA IMMUNKOMPETENS ÉS IMMUNKOMPROMITTÁLT FELNŐTTEKNÉL

A famciklovir terápiás előnyeinek alátámasztására a herpes genitalis szuppresszív kezelésében immunkompetens betegeknél egy dóziskereső vizsgálatot (024. sz. vizsgálat) és két döntő fontosságú vizsgálatot (033. és 049. vizsgálat), immunkompromittált betegeknél egy dóziskereső vizsgálatot (102. vizsgálat) mutattak be.

Minden, a herpes genitalis szuppresszióját értékelő vizsgálat placebo kontrollált volt. Az immunkompetens betegekben végzett 033. és 049. sz. döntő fontosságú vizsgálat randomizált, kettős vak és placebo kontrollált volt. Az alkalmassági kritériumokat teljesítő betegeket véletlenszerűen jelölték ki 52 hetes famciklovir (naponta 3x 125mg, naponta 2x 250mg vagy naponta 3x 250mg) vagy placebo kezelésre. A betegpopuláció azokból a betegekből állt, akiket jelöltek a szuppresszív kezelésre. A 033. és 049. sz. vizsgálat eredményei a famciklovir szignifikáns hatását mutatták a rekkuráló herpes genitalis szuppresszióját illetően.

A 024. sz. vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos vizsgálat volt, amely az első kiújulásig eltelt időt kereste. Az eredmények azt mutatták, hogy mindkét, naponta kétszeri adagolási rend (naponta kétszer 125 és 250) szignifikánsan jobb volt, mint a placebo. A legtöbb elvégzett elemzés azt mutatta, hogy csak a naponta kétszer 250mg famciklovir nyújtott szignifikánsan jobb eredményeket, mint a placebo.

A 102. sz. vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos keresztmetszeti vizsgálat volt az orális famciklovir biztonságosságának és hatékonyságának értékelésére a tüneti és tünetmentes rekkuráló herpes genitalis szuppressziójában HIV-fertőzött betegeknél. A résztvevőket véletlenszerűen jelölték ki naponta kétszer 500mg famciklovir vagy placebo kezelésre 8 hétig, amelyet egy 7 napos kimosási időszak, majd egy második 8 hetes időszak követett, amely során azt az adagolási rendet kapták, amelyet az első időszak során nem. Az elsődleges hatékonysági paraméter a virális shedding napjainak száma (%) volt az anogenitalis helyeken. A legfontosabb másodlagos hatékonysági paraméterek a következők voltak: a virális shedding napjainak száma (%) bármely más helyen és a helyspecifikus virális shedding napjainak száma (%) az egyes kezelési időszakok során.

Minden olyan beteget, akik a vizsgálati készítmény alkalmazását az 1. időszak során kezdték el, bevontak a beválogatás szerinti elemzésbe. 48 beteget válogattak be és kezeltek. Ezek közül csak 27-en fejezték be a vizsgálatot. Összesen 14 beteget vontak ki az 1. időszakban és 7 beteget a 2. időszakban. Nem figyeltek meg különbséget a kezelési csoportok között a visszavonás idejére vonatkozóan. A vizsgálat időtartamát túl rövidnek véleményezték a famciklovir profilaktikus hatékonyságának valós értékeléséhez. Ugyanakkor megfigyelték, hogy az anogenitalis régióban

érintettek közül a placebóval kezelt aránya az 1. időszakban körülbelül 4-szer nagyobb volt, mint a famciklovirrel kezelt, és a kezelési csoportok közötti különbségek a vírussal elárasztott betegek arányában statisztikailag szignifikáns volt az 1. időszakban és a keresztmetszeti elemzésekben is.

A CHMP elismerte, hogy nem készült összehasonlító vizsgálat az aciklovirral. Ugyanakkor, egyetértettek abban, hogy a rendelkezésre álló adatok alátámasztják a kezelési javallatot a rekuráló herpes genitalis szuppressziójában immunkompetens és immunkompromittált betegeknél.

4.2: Adagolás és az alkalmazás módja

HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER IMMUNKOMPETENS FELNŐTTEKNÉL

Számos dózist és adagolási rendet (naponta kétszer, naponta háromszor) vizsgáltak különböző klinikai vizsgálatokban. A rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP úgy vélte, hogy a naponta háromszor 500mg adagolási rend hatékonyabb, mint a naponta háromszor 250mg adagolási rend, tekintetbe véve a vizsgált végpontokat. A naponta háromszor 750mg adagolási rend nem mutatott előnyt a naponta háromszor 500 mg adagolási renddel összehasonlítva.

A CHMP jóváhagyta erre a javallatra a naponta háromszor 500mg dózist 7 napos időszakra.

HERPES ZOSTER IMMUNKOMPROMITTÁLT FELNŐTTEKNÉL

A 086. sz. vizsgálatban herpes zosterben szenvedő immunkompromittált betegeket kezeltek 10 napig naponta háromszor 500 mg famciklovirral vagy 10 napig naponta háromszor 800 mg aciklovirral. A naponta háromszor 500 mg famciklovir volt a legmagasabb jóváhagyott dózis a herpes zoster kezelésre immunkompetens betegeknél. 10 napos kezelési időtartamot maximalizáltak hatékonyként ebben a „kockázatnak kitett” populációban.

A CHMP úgy találta, hogy a javallat alátámasztására benyújtott vizsgálat (086.) számos hiányosságot tartalmazott (pl. az elsődleges végpont, „új lézió kialakulása a gyógyszer alkalmazása mellett” relevanciája kérdéses, a vizsgálat nem helyezett hangsúlyt a másodlagos végpontok összehasonlítására), de az adatok hasonló hatékonyságot mutattak a famciklovir esetén, mint az 5x800 mg/nap aciklovir. A javasolt adagolási rend (naponta kétszer 500mg) összhangban van a jelenlegi ajánlásokkal és az alkalmazási előírással a tagállamok nagy többségében.

HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS IMMUNKOMPETENS FELNŐTTEKNÉL

A 098. vizsgálatban a naponta háromszor 500 mg famciklovir nem bizonyult alsóbbrendűnek az 5x800 mg/nap aciklovirral szemben. Megjegyezték, hogy ez a dózis összhangban van a jelenlegi irodalmi ajánlásokkal is (*Dworkin RH et al*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Nincs egyeztetlenség a TÁ-ban az adagolási rendre vonatkozóan ezen javallat esetén. A CHMP megjegyezte, hogy a 098. vizsgálat elfogadhatónak tűnik a vizsgálati terv és az eredmények tekintetében is. A famciklovir naponta háromszor 500 mg ajánlott dózisa 7 napig adva jóváhagyhatónak bizonyult.

HERPES GENITALIS

IMMUNKOMPETENS FELNŐTTEK

KEZDETI (ELSŐ) EPIZÓD

Számos dózist vizsgáltak a döntő fontosságú vizsgálatokban (004., 011., 040).. Nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget az összes famciklovir dóziscsoport és az aciklovir között az összes elsődleges hatékonysági paraméterre vonatkozóan a három klinikai vizsgálatban. A 004. vizsgálatban a naponta háromszor 750mg famciklovir nem volt felsőbbrendű, mint a naponta háromszor 250mg vagy naponta háromszor 500mg famciklovir az elsődleges végpontokon, és azt nem vonták be a következő vizsgálatokba.

A 125mg famciklovir dóziscsoport esetén úgy tűnt, hogy a hatékonyság csökkent néhány végpontban a magasabb dóziscsoportokkal összehasonlítva, amely állandó volt a két vizsgálatban. A 125mg

famciklovir dózis is alsóbbrendűnek tűnt a magasabb dózisokkal szemben az antivirális kezelés kezdete után az új léziókat észlelő primer betegeknél. Mivel a primer betegek jellemzően több súlyos első epizódot észlelnek, mint azok a betegek, akiknél rekurráló epizód jelentkezik (Sacks 1995), úgy vélték, hogy a famciklovir 125 mg-os kezdő dózisa kevésbé lehet hatékony, mint egy magasabb dózis. Nem figyeltek meg különbséget a hatékonysági kimenetekben a 250mg és 500mg famciklovir között. A famciklovir minden dózisa jól tolerálható volt, és nem volt különbség a nemkívánatos események jellegében vagy gyakoriságában a famciklovir különböző dózisaiban. Ezért a 250mg famciklovirt választották a legalacsonyabb hatékony dózisként a herpes genitalis első epizódjának kezelésére.

A REKURRÁLÓ HERPES EPIZODIKUS KEZELÉSE ÉS A REKURRÁLÓ HERPES SZUPPRESSZIÓJA Nem figyeltek meg ellentmondást az epizodikus kezelés tekintetében a TÁ-kban, ezért a naponta kétszer 125mg dózist öt napig adva elfogadható adagolásnak találták.

A szuppressziót illetően a naponta kétszer 250mg-os adagolás megfelel az aktuális irányelveknek. Két döntő fontosságú vizsgálatban három adagolási rendet vizsgáltak: naponta háromszor 125mg, naponta kétszer 250mg, naponta háromszor 250mg. Minden adagolási rend felsőbbrendű volt a placebóval szemben két elsődleges végpont tekintetében, és ezeket helyénvalónak tekintették. A 033. és 049. vizsgálat esetén megjegyezték, hogy nem figyeltek meg dózis-válasz összefüggést.

A CHMP megjegyezte, hogy az ajánlott napi dózis a rekurráló herpes genitalis epizodikus kezelésére (naponta kétszer 125mg) immunkompetens betegeknél alacsonyabb, mint a szuppresszióhoz ajánlott dózis (naponta kétszer 250mg). A rekurráló herpes genitalis epizodikus kezelésére és szuppressziójára választott dózisokat immunkompetens betegeknél ismételt, több dózisu, placebo kontrollós vizsgálatokban határozták meg.

Két vizsgálatot mutattak be (035. és 036.) három dózis (naponta kétszer 125mg, 250mg és 500mg öt napig) vizsgálatára a rekurráló herpes genitalis epizodikus kezelésében immunkompetens betegeknél. Mindhárom dózis szignifikánsan felsőbbrendű volt a placebóhoz képest a léziók gyógyulásáig eltelt idő, a tünetek megszűnése és a vírus elárasztás megszűnéséig eltelt idő tekintetében. Nem figyeltek meg különbséget a hatékonyságban a három aktív dóziscsoport között. Összességében nem volt különbség a nemkívánatos események jellegében, gyakoriságában vagy súlyosságában a három aktív dóziscsoport vagy a placebo között. Ezért a naponta 2x 125mg dózist állapították meg a legalacsonyabb hatékony dózisként.

A dózis adagolási rendjét a rekurráló herpes genitalis szuppressziójára immunkompetens betegeknél szintén három vizsgálatban értékelték. Egy dózis besorolós vizsgálat (024) azt találta, hogy a naponta kétszer 125mg és 250mg adagolási rend is szignifikánsan jobb, mint a placebo. Ugyanakkor, a naponta kétszer 250mg dózisnak jobb hatása van a szuppresszióra a herpes genitalis klinikailag igazolt első ismételt megjelenéséig eltelt idő elemzésében.

Míg paradoxnak tűnik, hogy a herpes genitalis kiújulásának szuppressziójára ajánlott dózis nagyobb, mint amelyet a kiújulás aktív fellángolásának kezelésére használnak, a legfontosabb végpont a klinikailag igazolt kiújulásig eltelt idő volt. Ezen a végponton a naponta kétszer 250mg dózis felsőbbrendű volt a naponta kétszer 125mg dózissal szemben.

A 033. és 049. sz. döntő fontosságú vizsgálatokban a naponta kétszer 250mg dózist értékelték a naponta háromszor 125mg és naponta háromszor 250mg dózissal szemben. Mindegyik adagolási rend hatékony volt a placebóval összehasonlítva, és egymáshoz hasonló volt az első klinikailag igazolt kiújulásig eltelt idő és a virológiailag igazoltan lézió epizódtól mentes betegek aránya alapján 6 hónap elteltével.

A három vizsgálat eredményei alapján a naponta kétszer 250mg dózist választották a herpes genitalis szuppressziójára, mivel felsőbbrendű volt, mint a naponta egyszer és a naponta kétszer 125mg adagolási rend a 024. sz. vizsgálatban, a hatékonyságot mindhárom vizsgálatban kimutatták; a naponta háromszori adagolási rendnek nem volt egyértelmű előnye a 033. és 049. sz. vizsgálatokban.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatok alátámasztják a két választott dózis hatékonyságát és biztonságosságát, a naponta kétszer 125mg javallatát a rekurráló epizódok kezelésére és a naponta kétszer 250mg javallatát a herpes genitalis szuppresszív kezelésére.

IMMUNKOMPROMITTÁLT FELNŐTTEK

A REKURRÁLÓ HERPES EPIZODIKUS KEZELÉSE

A Famvir a rekuráló herpes simplex fertőzések epizodikus kezelésére javallt HIV-fertőzött betegeknek, ahol az ajánlott dózis adagolási rend naponta kétszer 500 mg hét napig. Ezért a CHMP jóváhagyta a korlátozást a rekuráló herpes genitalisra HIV fertőzött betegeknek, amely a vonatkozó klinikai vizsgálat (083) kimenetelét tükrözi.

A 102. és 195. sz. kombinált vizsgálatok összegzése a famciklovir előnyeit mutatja a HSV kiújulásának szuppresszálsban immunkompetens és HIV fertőzött betegeknek. A 102. sz. vizsgálatban a famciklovirt kapott HIV fertőzött betegek 83%-a maradt kiújulásmentes a placebót kapott betegek 42%-ával összehasonlítva. A 195. sz. vizsgálat 4 hónapja során a HIV fertőzött betegek 90%-a maradt mentes a klinikailag diagnosztizált kiújulásoktól. A két vizsgálat eredményei hasonlóak voltak ahhoz, amelyet (Mertz, et al 1997) jelentett immunkompetens betegeknek egy 4 hónapos vizsgálatban, ahol a famciklovirt kapott betegek 90%-a maradt mentes a virológialag igazolt herpes genitalistól szemben a placebóval kezelt betegek 48%-ával. Míg a 102. és 195. sz. vizsgálat is kisméretű volt és hasonló betegeket vontak be, a vírus kiújulásának szuppressziójára vonatkozó eredmények megegyeztek és a kevesebb ill. több mint 200 sejt/mm³ CD4+ sejtszámmal rendelkező betegek is kiterjedt. Az aktív kezelési időszak időtartama csak 8 hét volt. Bár nem kontrolláltan, a 195. sz. vizsgálat néhány bizonyítékot nyújtott a szuppresszív hatékonyságra vonatkozóan egyéb végpontok tekintetében is (virológiai/klinikai kiújulás).

Bár a döntő fontosságú vizsgálat erre a javallatra/csoportra (083.) kimutatott néhány hiányosságot, amelyek együttesen eleve kizárják a naponta kétszer 500mg famciklovir nem alsóbbrendűségének valós következtetését az 5x 400mg aciklovirral összehasonlítva, ismert, hogy ez az adagolási rend engedélyezett az EU TÁ-k többségében. (Strick, et al 2006) cikke tárgyalta a HSV szuppresszív kezelésének előnyeit az epizodikus kezeléssel szemben HIV fertőzött betegeknek. Összességében a naponta kétszer 500mg famciklovir hatékony és biztonságos a rekurrens HSV fellángolások szuppresszálsra HIV fertőzött betegeknek. Ezért a CHMP jóváhagyta a naponta kétszer 500mg adását hét napig erre a javallatra.

A REKURRÁLÓ HERPES SZUPPRESSZIÓJA

Néhány irányelv javasolja a naponta kétszer 500mg adagolási rendet, és nem is vizsgáltak más adagolási rendet. A 102. sz. vizsgálat a naponta kétszer 500mg famciklovirt hasonlította össze placebóval. A jóváhagyott adagolási rend a rekuráló herpes genitalis epizodikus vagy szuppresszív kezelésére HIV fertőzött betegeknek naponta kétszer 500mg. Az ajánlott dózis a HIV fertőzött betegeknek nagyobb, mint az immunkompetens betegeknek ajánlott, mivel a klinikai tapasztalat és a receptív gyakorlat szerint az antivirális szerek magasabb dózisa szükséges a megfelelő szuppresszió biztosításához HIV fertőzött betegeknek. Valamint, a naponta kétszer 500mg famciklovirt a klinikai vizsgálatok hatékonyak, biztonságosak és jól tolerálhatónak találták ebben a betegcsoportban. Az adagolást ezért jóváhagyta a CHMP.

Speciális populáció

A veseelégtelenségben szenvedő, hemodializált, veseelégtelenségben szenvedő, májelégtelenségben szenvedő és idős betegeknek ajánlott dózisokat jóváhagyta a CHMP.

A Famvir alkalmazása nem ajánlott gyermekek és 18 év alatti betegek kezelésére, mivel sem biztonságossági, sem hatékonysági adatokat nem szereztek ebben a betegpopulációban.

Megfontolások a 750mg-os dózisiról

A CHMP tudomásul vette az ajánlott dózisokat a különböző a fent jelölt adagolási rendekben. A famciklovir legmagasabb adható dózis a benyújtott adatok értékelése alapján 500mg. Ezért a 750mg hatáserősségű tablettát elavultnak tekintik. A CHMP ezért javasolja ennek a hatáserősségnek a visszavonását az érintett TÁ-kban. Az EEA-n belül a 750mg erősségű tabletta jelenleg csak Írországból, az Egyesült Királyságból és Spanyolországból engedélyezett.

4.3: Ellenjavallatok

A pontot frissítették, kivették azokat a betegpopulációkat, amelyeket nem vizsgáltak, ezeket meg kell említeni a 4.4 pontban. A Famvir nem alkalmazható a hatóanyaggal, bármely adalékanyaggal és a penciklovirral szembeni túlérzékenység esetén.

4.4: Speciális alkalmazási figyelmeztetések és óvintézkedések

A pontot frissítették, magában foglalja a speciális populációkat, amelyet korábban a 4.3 pont tartalmazott. Ráadásul egy figyelmeztetést módosítottak, miszerint bár a vírus elárasztás gyakorisága csökkent az antivirális szer alkalmazásával, az átvitel kockázata továbbra is lehetséges elméletileg, ezért a betegeknek javasolják az érintkezés kerülését. *Money B et al* újabb közleménye alátámasztotta a figyelmeztetés bevonását, amelyet a CHMP is jóváhagyott.

4.5: Kölcsönhatás egyéb gyógyszerkészítményekkel és a kölcsönhatás egyéb formái

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns kölcsönhatást. Ugyanakkor, a famciklovir *in vivo* gyorsan alakul penciklovirr, amely a plazmából elsősorban a vesén keresztül választódik ki. A probenecid, a szerves sav transzportrendszer ismert gátlószere vagy olyan gyógyszerek, amelyek főként az aktív renális tubuláris szekrécióval választódnak ki, befolyásolhatják a penciklovir vesén keresztüli kiválasztását a tubuláris szekréció gátlásával, vagy a szekréciós helyekkel való vetélkedéssel. Az irodalomban található bizonyíték arra, hogy a probenecid befolyásolja a penciklovirrel szerkezetileg összefüggő összetevők kiválasztását. Ezért a famciklovir/penciklovir kölcsönhatása a probeneciddel nem zárható ki. A fenti jelentésekhez hasonlóan feltételezték, hogy a probenecid körülbelül 50%-kal növelheti a penciklovir AUC-t. A CHMP egyetértett abban, hogy a naponta háromszor 500mg famciklovirral és probeneciddel együttesen kezelt betegeknél monitorozni kell a toxicitást. Abban is egyetértettek, hogy a dózis naponta háromszor 250mg-ra történő csökkentése a legjobb választás jelentős toxicitás jelentkezésekor. Az SPC szövegét ennek megfelelően frissítették.

A gyógyszerkölcsönhatások fejezetét is frissítették az aldehid-oxidáz érintettsége miatt. A famciklovir penciklovirrre történő *in vivo* átalakulása két lépésből áll: a famciklovir deacetilálása 6-deoxi-penciklovirrre és a 6-deoxi-penciklovir oxidációja penciklovirrre. A deacetilálást az aldehid-oxidáz enzim katalizálja. A közelmúltban két cikket közöltek az emberi máj aldehid-deoxidáz gátlásról *in vitro* vizsgálatokban (*Obach* 2004; *Obach, et al* 2004). A leghatékonyabb gátlóként az *in vitro* vizsgálatokban a raloxifent azonosították.

4.6: Terhesség és szoptatás

Az 5.3 pontban található információkkal összhangban frissítették a pontot, különös tekintettel a férfiak termékenységére. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy nincs a spermiumszámra vagy koncentrációra kifejtett hatás, amely erőteljes bizonyítékul szolgál arra, hogy az állatoknál megfigyelt típusú toxicitás a herékre nem nyilvánvaló a betegeknél. A toxikológiai eredményekkel ellentétben, ahol a famciklovir heretoxikus volt patkányoknál, egereknél és kutyáknál legalább 150mg/kg dózisban, ezek a klinikai vizsgálatok egyértelműen bemutatják, hogy naponta kétszer 250mg (körülbelül 6mg/kg) terápiás dózisban a famciklovir nem befolyásolja a humán spermatogenezist vagy az ondó minőségét. Továbbá, a hosszú távú famciklovir kezelés naponta kétszer 250mg dózisban 52 hétig adva jól tolerálható volt a rekuráló herpes genitalisban szenvedő férfiaknál és a placebohoz hasonló biztonságossági profilt mutatott.

Nem figyeltek meg következetes változásokat az ondó több jellemzőjében a naponta kétszer 250mg famciklovirral történő hosszú távú kezelés után. Azonban nem zárható ki, hogy a magas dózissal (pl. naponta háromszor 500mg) történő rövid távú kezelés befolyásolja a férfiak termékenységét. A 4.6 pontot ennek megfelelően frissítették.

4.7: Gépjárművezetésre és gépek üzemeltetésére vonatkozó hatások

Nem végeztek vizsgálatot a gépjárművezetésre és gépek üzemeltetésére vonatkozó hatásokról. Ugyanakkor, a bizonyos nemkívánatos eseményeket észlelő betegeknek tartózkodniuk kell a vezetéstől és a gépek üzemeltetésétől.

4.8: Nemkívánatos hatások

A nemkívánatos események gyakoriságát és a felsorolását a klinikai vizsgálatokban megfigyelt nemkívánatos események egységes biztonságossági értékelése és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján frissítették ebben a pontban.

5.1: Farmakodinámiai jellemzők

A famciklovirral szembeni virális rezisztenciáról szóló aktuális adatok elemzését áttekintették és a pontban bemutatják. Nincs bizonyíték arra, hogy a rezisztencia növekedne az antivirális szerek alkalmazásának progresszív emelkedése ellenére. A HSV képessége élethosszig tartó látens fertőzés kialakítására azzal a megfigyeléssel együtt, hogy az ezidáig vizsgált rezisztens HSV izolátumok nagy többsége csökkentette a patogenitást a vírus vad típusához képest, segítik a megfigyelés magyarázatát. Az SPC ezen fejezetét ezért módosították a virális rezisztenciára vonatkozó újabb ismeretek bemutatására.

5.2: Farmakokinetikai jellemzők

A pontot áttekintették, különösen a speciális populációkat, például az időseket illetően. A keresztmetszeti összehasonlítások alapján az átlagos penciklovir AUC körülbelül 30%-kal magasabb volt és a penciklovir renális clearance körülbelül 20%-kal alacsonyabb volt a famciklovir orális beadása után idős önkénteseknél (65-79 év) a fiatal önkéntesekkel összehasonlítva. Ez a különbség részben lehet a vesefunkció két korcsoport közötti különbsége miatt. Nem javasolnak dózisbeállítást az életkor alapján, kivéve, ha károsodott a veseműködés.

5.3: Preklinikai biztonságossági adatok

A degeneratív here epithelium reverzibilitására vonatkozó állítást frissítették. Az állítást, miszerint a here elváltozásai nagyban reverzibilisek, a krónikus dózis toxicitási vizsgálatok megfigyelései támasztják alá, amelyekben a here elváltozásai nagymértékben reverzibilisek voltak 12 hetes gyógyulás után és részben rendeződtek rövidebb gyógyulási időszakok után.

A CHMP a FEB-ának válaszát nem tekintette teljesen elégségesnek. Ugyanakkor, a CHMP jóváhagyta a FEB javaslatát a kellemetlen tapasztalatok specifikus monitorozására és jelentésére a jövőbeni PSUR-ekben.

Betegtájékoztató

A betegtájékoztatót az alkalmazási előírás harmonizálásának tükrében aktualizálták.

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Befejezésül, a FEB javaslatának és válaszainak értékelése alapján és a bizottsági megbeszélést követően, a CHMP jóváhagyta az egyeztetett Termékinformációk dokumentumot a Famvir-ra és kapcsolódó nevekre, figyelembe véve a gyógyszerformák. Különösen a javallatokat és az azokra vonatkozó adagolási ajánlásokat egyeztették. Egyetértettek a FEB által végzett kötelezettségvállalással. A fentiek alapján a CHMP a Famvir előny/kockázat arányát kedvezőnek és az egyeztetett Termékinformációk dokumentumot elfogadhatónak találta.

Mivel

- a betérjesztés tárgya az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtajékoztató harmonizálása volt.

- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtajékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély módosítását, amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírást, a címkeszöveg és a betegtajékoztató a Famvir és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó a III. mellékletben található A CHMP javasolta a 750 mg filmtabletta visszavonását a Famvir és kapcsolódó nevek vonatkozásában.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 125 mg filmtabletta

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 250 mg filmtabletta

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 500 mg filmtabletta

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

[A tagállam tölti ki]

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Varicella zoster vírus (VZV) fertőzések – herpes zoster

A Famvir javallatai

- a herpes zoster és a herpes zoster ophthalmicus akut kezelése, egészséges immunrendszerű felnőtteknél (lásd 4.4 pont),
- a herpes zoster kezelése, csökkent immunitású felnőtteknél (lásd 4.4 pont).

Herpes simplex vírus (HSV) fertőzések – herpes genitalis

A Famvir javallatai

- herpes genitalis első és recidív epizódjainak kezelése egészséges immunrendszerű felnőtteknél,
- recidív herpes genitalis epizódok kezelése csökkent immunitású felnőtteknél,
- recidív herpes genitalis szuppressziója egészséges immunrendszerű és csökkent immunitású felnőtteknél.

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat, azon HSV-fertőzött betegeknél, akik HIV-fertőzéstől eltérő okból csökkent immunitásúak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Herpes zoster egészséges immunrendszerű felnőtteknél

Naponta háromszor 500 mg, hét napon keresztül.

A kezelést a herpes zoster diagnózisának felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni.

Herpes zoster csökkent immunitású felnőtteknél

Naponta háromszor 500 mg, tíz napig.

A kezelést a herpes zoster diagnózisának felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni.

Herpes genitalis egészséges immunrendszerű felnőtteknél

A herpes genitalis első epizódja: naponta háromszor 250 mg, öt napig. A kezelés megkezdése a herpes genitalis első epizódjának diagnosztizálása után a lehető leghamarabb javasolt.

A recidív herpes genitalis epizódok kezelése: naponta kétszer 125 mg, öt napig. A kezelés megkezdése a prodromális tünetek (pl. bizsergés, viszketés, égő érzés, fájdalom) vagy a laesiók megjelenése után a lehető leghamarabb javasolt.

Recidív herpes genitalis csökkent immunitású felnőtteknél

Recidív herpes genitalis epizód kezelése: naponta kétszer 500 mg, hét napig. A kezelés megkezdése a prodromális tünetek (pl. bizsergés, viszketés, égő érzés, fájdalom) vagy a laesiók megjelenése után a lehető leghamarabb javasolt.

Recidív herpes genitalis szuppressziója egészséges immunrendszerű felnőtteknél

Naponta kétszer 250 mg. A szuppresszív kezelést a recidíva gyakoriságának és súlyosságának ismételt felmérése érdekében maximum 12 hónapig tartó, folyamatos antivirális kezelés után fel kell függeszteni. Az újbóli értékelés minimális periódusa két recidívát kell tartalmazzon. Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség továbbra is jelentős, a szuppresszív kezelés újból elkezdhető.

Recidív herpes genitalis szuppressziója csökkent immunitású felnőtteknél

Naponta kétszer 500 mg.

Károsodott veseműködésű betegek

Mivel a penciklovir csökkent clearance-e összefügg a kreatinin-clearance-szel mért veseműködéssel, ezért a károsodott veseműködésű betegeknél különösen oda kell figyelni az adagokra. A károsodott veseműködésű, felnőtt betegekre vonatkozó ajánlott adagolást az 1. sz. táblázat tartalmazza.

1. táblázat Dózis ajánlás károsodott veseműködésű, felnőtt betegek esetén

Javallat és nominális adagolási rend	Kreatinin-clearance [ml/min]	Módosított adagolás
Herpes zoster egészséges immunrendszerű felnőtteknél		
naponta háromszor 500 mg, 7 napig	≥ 60	naponta háromszor 500 mg, 7 napig
	40 - 59	naponta kétszer 500 mg, 7 napig
	20 - 39	naponta egyszer 500 mg, 7 napig
	< 20	naponta egyszer 250 mg, 7 napig
	Haemodialysált betegek	minden dialysis után 250 mg, 7 napig
Herpes zoster csökkent immunitású felnőtteknél		
naponta háromszor 500 mg, 10 napig	≥ 60	naponta háromszor 500 mg, 10 napig
	40 - 59	naponta kétszer 500 mg, 10 napig
	20 - 39	naponta egyszer 500 mg, 10 napig
	< 20	naponta egyszer 250 mg, 10 napig
	Haemodialysált betegek	minden dialysis után 250 mg, 10 napig
Herpes genitalis egészséges immunrendszerű felnőtteknél – herpes genitalis első epizódja		
naponta háromszor 250 mg, 5 napig	≥ 40	naponta háromszor 250 mg, 5 napig
	20 - 39	naponta kétszer 250 mg, 5 napig
	< 20	naponta egyszer 250 mg, 5 napig
	Haemodialysált betegek	minden dialysis után 250 mg, 5 napig
Herpes genitalis egészséges immunrendszerű felnőtteknél – recidív herpes genitalis epizód kezelése		
naponta kétszer 125 mg, 5 napig	≥ 20	naponta kétszer 125 mg, 5 napig
	< 20	naponta egyszer 125 mg, 5 napig
	Haemodialysált betegek	minden dialysis után 125 mg, 5 napig
Herpes genitalis csökkent immunitású felnőtteknél – recidív herpes genitalis epizód kezelése		
naponta kétszer 500 mg, 7 napig	≥ 40	naponta kétszer 500 mg, 7 napig
	20 - 39	naponta egyszer 500 mg, 7 napig
	< 20	naponta egyszer 250 mg, 7 napig
	Haemodialysált betegek	minden dialysis után 250 mg, 7 napig
Recidív herpes genitalis szuppressziója, egészséges immunrendszerű felnőtteknél		

naponta kétszer 250 mg	≥ 40	naponta kétszer 250 mg
	20 - 39	naponta kétszer 125 mg
	< 20	naponta egyszer 125 mg
	Haemodialysált betegek	minden dialysis után 125 mg
Recidív herpes genitalis szuppressziója, csökkent immunitású felnőtteknél		
naponta kétszer 500 mg	≥ 40	naponta kétszer 500 mg
	20 - 39	naponta egyszer 500 mg
	< 20	naponta egyszer 250 mg
	Haemodialysált betegek	minden dialysis után 250 mg

Károsodott veseműködésű, haemodialysált betegek

Mivel egy 4 órás haemodialysis a plazma penciklovir-koncentrációk akár 75%-os csökkenését eredményezte, ezért a famciklovirt közvetlenül a dialysis után kell adni. A haemodialysált betegek vonatkozó javasolt adagolási rendet az 1. táblázat tartalmazza.

Károsodott májműködésű betegek

Enyhén vagy közepes mértékben károsodott májműködésű betegeknek nem szükséges az adag módosítása. Súlyosan károsodott májműködésű betegek esetén nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idős betegek (≥ 65 év)

Dózismódosítás nem szükséges, hacsak a veseműködés nem károsodott.

Gyermekek és serdülők

A Famvir nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők számára a biztonságosságra és a hatékonyságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Alkalmazás

A Famvir az étkezésektől függetlenül bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A penciklovirrel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Alkalmazása károsodott veseműködésű betegeknek

Károsodott veseműködésű betegeknek az adagolás módosítása szükséges (lásd 4.2 és 4.9 pont).

Alkalmazása károsodott májműködésű betegeknek

A famciklovirt súlyosan károsodott májműködésű betegeknek nem vizsgálták. A famciklovirnak aktív metabolitjává, penciklovirrre történő átalakulása ezeknél a betegeknek károsodhat, ami alacsonyabb penciklovir plazmakoncentrációkat eredményezhet, és így a famciklovir hatékonyságának csökkenése következhet be.

Alkalmazása a zoster kezelése esetén

A klinikai válaszreakciót gondosan monitorozni kell, különösen a csökkent immunitású betegeknek. Ha a per os kezelésre adott válasz elégtelennek tűnik, akkor mérlegelni kell az intravénás antivirális kezelést.

A szövődményes herpes zosterben, azaz visceralis érintettséggel járó, disseminált zosterben, motoros neuropathiában, encephalitisben szenvedő vagy cerebrovascularis szövődménnyel bíró betegeket intravénás antivirális kezelésben kell részesíteni.

Ezenkívül az olyan, legyengült immunrendszerű betegeket, akiknek herpes zoster ophthalmicusuk van, vagy akiknél magas a betegség disseminációjának és a visceralis szervek érintettségének kockázata, intravénás antivirális kezelésben kell részesíteni.

A herpes genitalis transzmissziója

A betegeknek azt kell javasolni, hogy ha tüneteik vannak, kerüljék a közösülést, még akkor is, ha az antivirális kezelés megkezdődött. Az antivirális szerekkel végzett szuppresszív kezelés alatt a víruskiszáradás gyakorisága jelentősen lecsökken. A transzmisszió azonban még így is lehetséges. Ezért a famciklovir-kezelés mellett a betegeknek biztonságosabb szexuális gyakorlatot kell folytatniuk.

Egyéb

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek famciklovirre gyakorolt hatásai

Klinikailag jelentős kölsönhatásokat nem azonosítottak.

A probenecid egyidejű alkalmazása az eliminációért való kompetíció következtében a famciklovir aktív metabolitjának, a penciklovirnek az emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti.

Ezért a famciklovirt naponta háromszor 500 mg-os adagban probeneciddel egyidejűleg kapó betegeknél ellenőrizni kell a toxicitást. Ha a betegek erős szédülést, álmosságot, zavartságot vagy egyéb, központi idegrendszeri zavart észlelnek, akkor a famciklovir adagjának napi háromszor 250 mg-ra történő csökkentését lehet mérlegelni.

Ahhoz, hogy a famciklovir aktív metabolitjává, penciklovirrre alakuljon át, aldehid-oxidázra van szükség. Kimutatták, hogy a raloxifen *in vitro* potens inhibitora ennek az enzimnek. A raloxifennel történő együttes alkalmazás befolyásolhatja a penciklovir képződését, és ezzel a famciklovir hatékonyságát. Ha a raloxifent famciklovirrel adják együtt, akkor az antivirális kezelés klinikai hatékonyságát ellenőrizni kell.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A famciklovir terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre (kevesebb, mint 300 terhesség kimeneteléről). Ezen, korlátozott mennyiségű információ alapján, a terhességi eseteknek sem a prospektív, sem a retrospektív kumulatív analízise sem szolgáltatott arra utaló bizonyítékot, hogy a készítmény bármilyen specifikus foetalis defektust vagy kongenitális anomáliát idézne elő. Az állatkísérletek a famciklovir vagy a penciklovir (ami a famciklovir aktív metabolitja) esetén nem jeleztek semmilyen embriotoxikus vagy teratogén hatást. A famciklovirt csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha a kezelés potenciális előnyei felülmúlják a lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a famciklovir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek igazolták, hogy a penciklovir kiválasztódik az anyatejbe. Ha a nő állapota szükségessé teszi a famciklovir-kezelést, akkor a mérlegelni lehet a szoptatás felfüggesztését.

Termékenység

Napi kétszer 250 mg per os dózissal végzett, hosszan tartó kezelés utáni klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a famciklovir hatással lenne a férfi fertilitásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal azoknak a betegeknek, akik a Famvir szedése alatt szédülést, aluszékonyságot, zavartságot vagy más, központi idegrendszeri zavart észlelnek, tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől vagy a gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban fejfájást és hányingert jelentettek. Ezek természete rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos volt, és hasonló előfordulási gyakorisággal fordult elő a placebo-kezelést kapó betegeknél. Minden más mellékhatás a forgalomba hozatalt követően derült ki.

A placebo- (n = 657) és az aktív-kontrollos (n = 930) vizsgálatokban összesen 1587 beteg kapott famciklovirt az ajánlott dózisban. Ezeket a vizsgálatokat retrospektív módon nézték át, hogy minden, a későbbiekben említette mellékhatásra vonatkozóan gyakorisági kategóriát lehessen felállítani. Azon mellékhatások esetén, amelyeket sosem észleltek ezekben a vizsgálatokban, a 95%-os konfidencia intervallum felső határa várhatóan nem magasabb, mint 3/X (a „hármasszabály” alapján), ahol az X a minta teljes méretét jelenti (n = 1587).

A mellékhatások (2. táblázat) a gyakoriság feltüntetésével, az alábbi megállapodásnak megfelelően vannak csoportosítva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

2. táblázat Mellékhatások

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka:	Thrombocytopenia.
Pszichiátriai kórképek	
Nem gyakori:	Zavartság.
Ritka:	Hallucinációk.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás.
Gyakori:	Szédülés, aluszékonyság.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hányinger, hányás.
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	Kóros májfunkciós eredmények.
Ritka:	Cholestaticus icterus.
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Bőrkiütés, pruritus.
Nem gyakori:	Urticaria, súlyos bőrreakciók* (pl. erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis).

* Klinikai vizsgálatokban sosem jelentették, a kategória a „hármasszabályon” alapul.

Összességében a klinikai vizsgálatokban a csökkent immunitású betegek esetén jelentett mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, amiket az egészséges immunrendszerű betegeknél jelentettek. Hányingert, hányást és kóros májfunkciós eredményeket gyakrabban jelentettek, különösen magasabb dózisok esetén.

4.9 Túladagolás

A famciklovir túladagolásával szerzett tapasztalat korlátozott. Túladagolás esetén megfelelő szupportív és tüneti terápiát kell alkalmazni. Ritkán, a kísérőbetegségként vesebetegségben szenvedő betegeknél heveny veseelégtelenségről számoltak be, amikor a famciklovir adagját nem csökkentették.

a veseműködés mértékének megfelelően. A penciklovir dializálható, a plazmakoncentrációk 4 órás haemodialysist követően kb. 75%-kal csökkennek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nucleosidok és nucleotidok, kivéve a reverse transcriptase-gátlókat,
ATC kód: J05AB09

Hatásmechanizmus

A famciklovir a penciklovir orális „prodrug”-ja. A famciklovir *in vivo* gyorsan átalakul penciklovirré, aminek *in vitro* herpes simplex vírus (HSV types 1 and 2), varicella zoster vírus, Epstein-Barr vírus és cytomegalovírus ellenes aktivitása van.

A *per os* adott famciklovir antivirális hatását különféle állatmodelleken igazolták: ez a hatás a penciklovirré történő *in vivo* átalakulás következménye. A vírussal fertőzött sejtekben a víruseredetű timidin-kináz (TK) foszforilálja a penciklovirt egy monofoszfát formává, ami viszont a celluláris kinázokon keresztül penciklovir-trifoszfáttá alakul át. Ez a trifoszfát a fertőzött sejtekben több mint 12 órán át megmarad, és a növekvő vírus-DNS-be történő beépülésért a deoxiguanozin-trifoszfáttal kompetitív inhibícióba lépve, gátolja a virális DNS-lánc elongációját, és ezzel állítja le a vírus virális DNS-ének replikációját. A penciklovirrel kezelt, nem fertőzött sejtekben a penciklovir-trifoszfát koncentrációja éppen hogy csak kimutatható. Ebből következően az emlős gazdasejtekre gyakorolt toxicitás valószínűsége kicsi, és a nem fertőzött sejtekre a penciklovir terápiás koncentrációkban valószínűleg nincs hatással.

Rezisztencia

Az aciklovirhez hasonlóan, a HSV törzsek között a rezisztencia leggyakoribb formája a timidin-kináz (TK) enzim elégtelen termelődése. Az ilyen, TK-hiányos törzsek várhatóan többnyire keresztrezisztenciát mutatnak mind a penciklovirrel, mind pedig az aciklovirrel szemben.

A penciklovirrel (lokális vagy intravénás formula) vagy famciklovirrel egészséges vagy legyengült immunrendszerű betegekkel világszerte végzett 11 klinikai vizsgálat eredményei, köztük olyan vizsgálatoké is, amelyekben a betegeket legfeljebb 12 hónapig kezelték famciklovirrel, a penciklovir-rezisztens izolátumok alacsony összesített gyakoriságát mutatták: 0,2% (2/913) az egészséges immunrendszerű betegek és 2,1% (6/288) a legyengült immunrendszerű betegek esetén. A rezisztens izolátumokat főként a kezelés megkezdésekor vagy a placebo-csoportban találták, és a famciklovirrel vagy penciklovirrel végzett kezelés közben vagy után csak két, legyengült immunrendszerű betegnél alakult ki rezisztencia.

Klinikai hatékonyság

A placebo- és az aktív-kontrollos, mind egészséges, mind pedig legyengült immunrendszerű, nem szövődményes herpes zosteres betegekkel végzett vizsgálatokban a famciklovir hatásosan szüntette meg a léziókat. Egy aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban a famciklovirről kimutatták, hogy egészséges immunrendszerű betegeknél hatásos a herpes zoster ophthalmicus kezelésére.

A famciklovir egészséges immunrendszerű betegek első herpes genitalis epizódjában való hatásosságát három aktív-kontrollos vizsgálatban igazolták. Két, egészséges immunrendszerű betegeken végzett placebo-kontrollos, és egy, HIV-fertőzött betegeken miatt végzett aktív-kontrollos vizsgálat kimutatta, hogy a famciklovir recidív herpes genitalisban hatásos volt.

Két, egészséges immunrendszerű, recidív herpes genitalisban szenvedő betegeken végzett 12-hónapos, placebo-kontrollos vizsgálat kimutatta, hogy a placebóval kezelt betegekhez képest a famciklovirrel kezelt betegeknél jelentős csökkenés következett be a recidívákban. A legfeljebb 16 hétig tartó placebo-kontrollos és nem kontrollos vizsgálatok kimutatták, hogy a famciklovir hatásosan gátolta a recidív herpes genitalist a HIV-fertőzött betegeknél. A placebo-kontrollos vizsgálat igazolta, hogy a famciklovir jelentősen csökkentette mind a tünetekkel járó, mind a tünetmentes HSV kirajzások napok arányát.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános jellemzők

Felszívódás

A famciklovir az antivirális aktivitással rendelkező vegyület, a penciklovir „prodrug”-ja. Szájon át történő adást követően a famciklovir gyorsan és teljes mértékben felszívódik, és penciklovirré alakul. A famciklovir *per os* adását követően a penciklovir biohasznosulása 77% volt. A penciklovir átlagos plazma csúcskoncentrációja 125 mg-os, 250 mg-os, 500 mg-os és 750 mg-os famciklovir adagok *per os* adását követően sorrendben 0,8 mikrogramm/ml, 1,6 mikrogramm/ml, 3,3 mikrogramm/ml, valamint 5,1 mikrogramm/ml volt, és az adagolást követően a kialakulásának medián időtartama 45 perc volt.

A penciklovir plazmakoncentráció – idő görbéje egyszeri és ismételt (naponta háromszor és naponta kétszer) adagolást követően hasonló, ami arra utal, hogy a penciklovir a famciklovir ismételt adagolásakor nem akkumulálódik.

A penciklovir *per os* famciklovirból történő szisztémás hasznosulásának mértékét (AUC) nem befolyásolja a táplálék.

Megoszlás

A penciklovir és annak 6-deoxi prekurzora rosszul kötődik a plazmaproteinekhez (< 20%).

Metabolizmus és elimináció

A famciklovir főként penciklovir és annak 6-deoxi prekurzora formájában eliminálódik, melyek a vizeletbe választódnak ki. Változatlan famciklovirt nem mutattak ki a vizeletben. A penciklovir renális eliminációját a tubuláris szekréció segíti elő.

A famciklovir egyszeri és ismételt adagolását követően a penciklovir terminális felezési ideje a plazmában egyaránt megközelítően 2 óra.

A preklinikai vizsgálatokból származó bizonyítékok nem jeleztek a citokróm P450 enzimek indukciójára és a CYP3A4 inhibíciójára utaló potenciált.

Jellemzők a speciális betegcsoportokban

Herpes zoster fertőzésben szenvedő betegek

A szövődménymentes herpes zoster fertőzés nem változtatja meg jelentősen a penciklovirnek a famciklovir adását követően mért farmakokinetikáját. A penciklovir terminális felezési ideje a herpes zosteres betegeknél a famciklovir egyszeri adagja után 2,8 óra, ismételt adagolása után 2,7 óra volt.

Károsodott veseműködésű betegek

A penciklovir látszólagos plazma-clearance-e, renális clearance-e, valamint eliminációjának sebessége a plazmából konstans, a veseműködés csökkenésével párhuzamosan lineárisan csökken, egyszeri és ismételt adagolást követően egyaránt. Károsodott veseműködésű betegeknél dózismódosítás szükséges (lásd 4.2 pont).

Károsodott májműködésű betegek

A famciklovir *per os* adását követően a penciklovir szisztémás hasznosulásának mértékére az enyhén és közepesen súlyosan károsodott májműködés nincs hatással. Enyhe és közepes fokban károsodott májműködésű betegeknél nem javasolt a dózis módosítása (lásd 4.2 pont és 4.4 pont). A penciklovir farmakokinetikáját súlyosan károsodott májműködésű betegeknél nem értékelték. Ezeknél a betegeknél gátolt lehet a famciklovir aktív metabolitjává, penciklovirré történő átalakulása, ami alacsonyabb penciklovir-koncentrációt eredményez, és így előfordulhat, hogy csökken a famciklovir hatásossága.

Idős betegek (≥ 65 év)

Vizsgálatok közötti összehasonlítás alapján a penciklovir átlagos AUC-je kb. 30%-kal magasabb, és a penciklovir renális clearance-e kb. 20%-kal alacsonyabb volt a famciklovir idős (65-79 éves) önkénteseknek történő *per os* adását követően, mint a fiatalabb önkénteseknél. Ez a különbség részben

a két korcsoport veseműködése közti különbségek következménye lehet. Az életkor alapján nem javasolt a dózis módosítása, hacsak a veseműködés nem károsodott (lásd 4.2 pont).

Nem

A penciklovir renalis clearance-ének nők és férfiak közötti kis különbségeiről számoltak be, és azt a veseműködés nemek közötti különbségeinek tulajdonították. A nem alapján nem javasolt a dózis módosítása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

A farmakológiai biztonságossági és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Genotoxicitás

A génmutációk, kromoszóma-károsodások és javítható DNS-károsodások kimutatására alkalmas széleskörű *in vivo* és *in vitro* vizsgálatokban nem észlelték, hogy a famciklovir genotoxikus lenne. Ebbe a gyógyszercsoportba tartozó más hatóanyagokkal együtt a penciklovirről is kimutatták, hogy kromoszóma-károsodást idéz elő, de a baktérium- vagy emlős sejtrendszerekben nem indukál génmutációt, és *in vitro* a fokozott DNS-javításra sem volt bizonyíték.

Karcinogenitás

Nőstény patkányoknál, magas dózis mellett nőtt az emlő adenocarcinoma incidenciája, ami az ezekben a karcinogenitási vizsgálatokban alkalmazott patkánytörzseknél egy gyakran megfigyelt tumor. Hím patkányoknál és egyik nembe tartozó egérnél sem volt hatással a daganatok előfordulási gyakoriságára.

Reproduktív toxicitás

Hím patkányoknál károsodott fertilitást (köztük a here kórszövettani elváltozásait, a spermiumok morfológiájának megváltozását, csökkent spermiumszámot és motilitást, valamint csökkent fertilitást) figyeltek meg 500 mg/kg/nap adag adása mellett. Ezen kívül általános toxicitási vizsgálatokban a testicularis epithelium degeneratív elváltozásait észlelték. Ez az eltérés reverzibilis volt, és más, ebbe a gyógyszercsoportba tartozó hatóanyag esetén is megfigyelték. Állatkísérletek nem utalnak semmilyen, a nőstény fertilitásra kifejtett káros hatásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 125 mg filmtabletta

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 250 mg filmtabletta

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 500 mg filmtabletta

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

famciklovir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

[A tagállam tölti ki]

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 125 mg filmtabletta

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 250 mg filmtabletta

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 500 mg filmtabletta

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

famciklovir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 125 mg filmtabletta

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 250 mg filmtabletta

Famvir és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 500 mg filmtabletta

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

famciklovir

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Famvir és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Famvir szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Famvir-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Famvir-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A FAMVIR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Famvir egy vírusellenes gyógyszer. Megállítja a fertőző vírus szaporodását. Mivel a vírus a fertőzés nagyon korai szakaszában szaporodik, ezért akkor lesz a kezelés a leghasznosabb, ha a Famvir-t az első tünetek jelentkezése után a leghamarabb elkezdik szedni.

A Famvir-t kétféle vírusfertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél:

- az övsömörre (herpesz zoster), ami egy olyan vírusfertőzés, amit a varicella zoster nevezetű vírus okoz (ugyanaz a vírus, amelyik a bárányhimlőt okozza). A Famvir megállítja a vírus terjedését a szervezetben, így a gyógyulás gyorsabban bekövetkezhet.
- A Famvir-t alkalmazzák még a szem körüli területnek vagy magának a szemnek a herpesz okozta fertőzés (herpesz oftalmikus) kezelésére..
- a nemi szerveken jelentkező herpeszre (herpesz genitális) A herpesz genitális egy vírusfertőzés, amit a herpesz simplex vírus 1-es vagy 2-es típusai okoznak. Ez rendszerint nemi érintkezés útján terjed. Hólyagokat, égő és viszkető érzést idéz elő a nemi szerveken, ami fájdalmas is lehet. A Famvirként felnőttek herpesz genitális fertőzésének kezelésére alkalmazzák. Azok az emberek, akiknek gyakran van herpesz genitális epizódjuk, a rohamok kitörésének megelőzésére is szedhetik a Famvir-t.

2. TUDNIVALÓK A FAMVIR SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Famvir-t

- Ha allergiás (túlérzékeny) a famciklovirra, a Famvir 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére vagy a penciklovirra (a famciklovir hatékony anyagszerterméke, és néhány más gyógyszer összetevője).

Kérjen tanácsot kezelőorvosától, ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet.

A Famvir fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Ha vesebetegsége van (vagy korábban volt). Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy kisebb adagban adja Önnek a Famvirt.
- Ha problémák vannak az immunrendszerével.
- Ha májbetegsége van.

Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, mondja el kezelőorvosának, mielőtt beszedi a Famvir-t.

Gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt)

A Famvir alkalmazása gyermekek és serdülők esetén nem javasolt.

A nemi szervek herpesz fertőzése terjesztésének megelőzése

Ha Ön a Famvir-t a herpesz genitális kezelésére vagy a rohamok megelőzésére szedi, vagy ha korábban volt herpesz genitálisza, akkor még inkább biztonságosan kell a nemi életet folytatnia, beleértve a gumióvszer alkalmazását. Ez azért fontos, mert megelőzi, hogy másoknak átadja a fertőzést. Nem szabad nemi életet élnie, amikor sebek vagy hólyagok vannak a nemi szervén.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- raloxifen (a csonttrikulás megelőzésére és kezelésére alkalmazzák).
- probenecid (a köszvéennyel járó magas húgysavszint kezelésére és a penicillin típusú antibiotikumok vérszintjének emelésére alkalmazzák) vagy bármilyen más olyan gyógyszer, ami a vesékre hat.

A Famvir egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Famvir-t beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, mondja el kezelőorvosának. A Famvir nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha feltétlenül szükséges. Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek a Famvir terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

Ha szoptat, mondja el kezelőorvosának. A Famvir nem alkalmazható szoptatás alatt, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a Famvir szoptatás alatt történő szedésének lehetséges kockázatait.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Famvir szédülést, álmosságot vagy zavartságot okozhat. **Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket**, ha a Famvir szedése alatt ezen tünetek bármelyikét is észleli.

Fontos információk a Famvir egyes összetevőiről

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. A Famvir 125 mg, 250 mg és 500 mg tabletták tejcukrot tartalmaznak (országától függően).

3. HOGYAN KELL SZEDNI A FAMVIR-T?

A Famvir-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

- A napi adag és a kezelés hossza függ majd az Ön vírusfertőzésének a típusától – lásd alább. Kezelőorvosa a megfelelő adagot fogja felírni Önnek.

- A legjobb eredmények elérése érdekében a gyógyszer szedését az első panaszok és tünetek megjelenése után a lehető leghamarabb kezdje el.
- Senkivel ne létesítsen szexuális kapcsolatot, ha bármilyen, herpesz genitálisra utaló tünete van, még akkor se, ha már elkezdte a Famvir-kezelést. Ennek az az oka, hogy átadhatja a herpesz fertőzést a partnerének.
- Ha vesebetegsége van vagy korábban volt, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy kisebb adagban adja Önnek a Famvir-t.

Adagolás övsömörben

Ha egészséges immunrendszere van, akkor az ajánlott adag:

- egy 500 mg-os tabletta, naponta háromszor, hét napig.

Ha immunrendszerének működése csökkent, akkor az ajánlott adag:

- egy 500 mg-os tabletta, naponta háromszor, tíz napig.

Adagolás herpesz genitálisban

Az adag szervezete immunrendszerének állapotától és a fertőzés stádiumától függ.

Ha egészséges immunrendszere van, akkor az adagok a következők:

A betegség *első kitörése* esetén a javasolt adag:

- egy 250 mg-os tabletta, naponta háromszor, öt napig.

További kitörések kezelésére a javasolt adag:

- egy 125 mg-os tabletta, naponta kétszer, öt napig.

Későbbi kitörések megelőzésére a javasolt adag:

- egy 250 mg-os tabletta, naponta kétszer.

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, mennyi ideig kell folytatnia a tabletták szedését.

Ha immunrendszerének működése csökkent, akkor az adagok a következők:

Az aktuális kitörések kezelésére a javasolt adag:

- egy 500 mg-os tabletta, naponta kétszer, hét napig.

Későbbi kitörések megelőzésére a javasolt adag:

- egy 500 mg-os tabletta, naponta kétszer.

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, mennyi ideig kell folytatnia a tabletták szedését.

Ha az előírtnál több Famvir-t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, vagy ha valaki más véletlenül beszédte az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy egy kórházhoz, és kérjen tanácsot. Mutassa meg nekik a tabletták csomagolását.

Túl sok Famvir beszédése hatással lehet a vesékre. A már vesebetegségben szenvedő embereknél ez ritkán veseelégtelenséghez vezethet, ha adagjukat nem csökkentik megfelelően.

Ha elfelejtette bevenni a Famvir-t

Ha elfelejtett bevenni egy adag Famvir-t, be kell vennie, amint eszébe jut. A következő adagját ezután az előírt időpontban vegye be. De ne vegyen be két adagot 1 órán belül, ebben az esetben ki kell hagynia az elfelejtett adagot. És ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Famvir is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A Famvir által okozott mellékhatások rendszerint enyhék vagy közepes erősségűek.

Az alább felsorolt lehetséges mellékhatások gyakoriságát az alábbi megállapodás szerint határozták meg:

- nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érint)
- gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érint)
- nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 beteget érint)
- ritka (10 000 beteg közül 1-10 beteget érint)
- nagyon ritka (10 000 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érint)

A Famvir súlyos mellékhatásai:

- A bőr vagy az ajkak, szemek, száj, orrüreg vagy nemiszervek nyálkahártyájának **súlyos felhólyagosodása** (ezek súlyos allergiás bőrreakció tünetei lehetnek, a gyakoriságát lásd alább).
- **Megmagyarázhatatlan véraláfutások**, vörös vagy bíbor színű foltok a bőrön vagy **orrvérzés** (ezek a vérlemezkek számának csökkenése által okozott tünetek lehetnek, a gyakoriságát lásd alább).

Azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára, ha ezek közül a mellékhatások közül bármelyik jelentkezik.

Nagyon gyakori mellékhatások

- Fejfájás

Gyakori mellékhatások

- Hányinger
- Hányás
- Szédülés
- Álmoság
- Bőrkütés
- Viszketés
- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmény

Nem gyakori mellékhatások

- Zavartság
- Súlyos bőrreakciók

Ritka mellékhatások

- Érzékszálódások (olyan dolgok látása vagy hallása, amelyek valójában nincsenek ott)
- A bőr és/vagy a szemek besárgulása
- Alacsony vérlemezkeszám

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A FAMVIR-T TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Famvir-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- [A tagállam tölti ki]
- Ne alkalmazza a Famvir-t, ha a csomagolás sérülésére vagy a megbontásra utaló jelet észlel.
- A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Famvir

[A tagállam tölti ki]

Milyen a Famvir készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Filmtabletta

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

[A tagállam tölti ki]