

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL’
AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro UE / SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 125 mg – Filmdabletten	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 250 mg – Filmdabletten	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 500 mg – Filmdabletten	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Cipro	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipro	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Cipro	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipro	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danimarca	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danimarca	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro UE / SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francia	Oravir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francia	Oravir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro UE / SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Germania	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Germania	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Germania	Famciclovir-SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Germania	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro UE / SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungheria	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungheria	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Danimarca	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Danimarca	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro</u> <u>UE / SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione in</u> <u>commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di</u> <u>somministrazione</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	750 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro UE / SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Paesi Bassi	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Paesi Bassi	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro UE / SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Paesi Bassi	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spagna	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spagna	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spagna	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spagna	Famvir	750 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Svezia	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Svezia	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Svezia	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro UE / SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	125 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	250 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	500 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Famvir	750 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATA DALL'EMA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI FAMVIR E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDERE ALLEGATO I)

Famvir (famciclovir) è stato incluso nell'elenco dei prodotti per l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche dei prodotti (SPC). Allo scopo di risolvere alcune divergenze e di armonizzare gli SPC autorizzati nei diversi paesi europei è stata avviata una procedura di deferimento. L'ambito della procedura ha riguardato tutti i dosaggi (125 mg, 250 mg, 500 mg e 750 mg) e le licenze.

Famciclovir è il profarmaco orale di penciclovir, un antivirale analogo dei nucleosidi attivo contro i virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2) e il virus varicella-zoster (VZV).

In seguito alla somministrazione orale, grazie a un'intensa attività metabolica presistemica famciclovir viene trasformato in penciclovir. La biodisponibilità assoluta di penciclovir dopo la somministrazione di famciclovir è del 77%.

Nelle cellule infette, penciclovir viene convertito rapidamente mediante la timidina-chinasi virale in penciclovir monofosfato che, a sua volta, viene convertito in penciclovir trifosfato dalle chinasi cellulari. Il penciclovir trifosfato è analogo al deossiguanosina trifosfato (dGTP), un componente del DNA. La DNA polimerasi del virus incorpora l'analogo del nucleoside penciclovir trifosfato nel filamento del DNA al posto del dGTP. Questo interrompe la catena del DNA virale e arresta la replicazione del virus. Pertanto, penciclovir è un virostatico. Penciclovir raggiunge la concentrazione plasmatica massima entro 1 ora dalla somministrazione.

Sezione 4.1: Indicazioni terapeutiche

Negli SPC di diversi Stati membri sono state individuate diverse indicazioni per Famvir.

Dopo aver considerato i dati a disposizione e le attuali conoscenze scientifiche, il CHMP ha considerato armonizzate le seguenti indicazioni:

Infezioni da virus varicella-zoster (VZV) – herpes zoster

Famvir è indicato per

- il trattamento dell'herpes **zoster** e dello zoster **oftalmico** in adulti **immunocompetenti** (vedere sezione 4.4)
- il trattamento dell'herpes zoster in adulti **immunocompromessi** (vedere sezione 4.4)

Infezioni da virus herpes simplex (HSV) – herpes genitalis

Famvir è indicato per

- il trattamento del **primo episodio e delle recidive** di herpes genitalis in adulti **immunocompetenti**
- il trattamento delle **recidive** di herpes genitalis in adulti **immunocompromessi**
- la soppressione dell'herpes genitalis **ricorrente** in adulti **immunocompetenti e immunocompromessi**

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti infetti da HSV immunocompromessi per cause diverse dall'infezione da HIV¹ (vedere sezione 5.1).

Nel prosieguo si riporta un sunto delle discussioni suddiviso per indicazione.

a) HERPES ZOSTER IN ADULTI IMMUNOCOMPETENTI E IMMUNOCOMPROMESSI

Gli studi cardine 007 e 008 hanno formato la base dei fascicoli di registrazione iniziali. Lo studio 007 è uno studio randomizzato in doppio cieco a doppia simulazione a controllo attivo. Lo studio 008 è uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo. Entrambi gli studi hanno arruolato pazienti immunocompetenti con herpes zoster senza complicanze. L'endpoint di efficacia primario in entrambi gli studi è stato il tempo alla formazione di crosta sulle lesioni nella regione dermatomale primaria colpita nella popolazione ITT. Gli endpoint secondari comprendevano il tempo alla

¹ HIV: virus dell'immunodeficienza umana

scomparsa di ciascuna vescicola, ulcera e crosta; la durata dello shedding virale; il tempo alla scomparsa del dolore acuto; la durata della nevralgia post-erpetica (PHN).

Lo studio 008 ha dimostrato differenze statisticamente rilevanti tra famciclovir 750 mg/tid (*ter in die*, tre volte al giorno) e placebo per l'endpoint primario e diversi endpoint secondari. La scelta del placebo come fattore di confronto è stata comunque considerata discutibile, data la disponibilità del trattamento attivo aciclovir. Il CHMP ha convenuto che famciclovir ha ridotto significativamente il tempo alla risoluzione dei segni cutanei dell'herpes zoster. Nel trattamento dell'herpes zoster in fase acuta, famciclovir 750 mg/tid ha determinato un minore tempo alla formazione di croste rispetto a placebo; sia 750 mg, sia 500 mg/tid hanno ridotto il tempo alla scomparsa delle vescicole e delle ulcere. Lo studio 007 è risultato viziato da alcune lacune strutturali. Non è stata dimostrata superiorità per le misure di esito principali e non è stato possibile trarre conclusioni sulla non inferiorità rispetto a risultati statisticamente non differenti. Tuttavia, i dati sono stati considerati come informazioni di supporto.

Lo studio 086 è uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco a doppia simulazione a controllo attivo. Sono stati ammessi pazienti immunocompromessi a seguito di trapianto di midollo osseo o di organi solidi oppure di trattamento oncologico, con herpes zoster senza complicanze. Il parametro di efficacia primario è stato la proporzione di pazienti con nuove lesioni durante il trattamento con il farmaco oggetto dello studio. I parametri di efficacia secondari comprendevano il tempo alla formazione di crosta su tutte le lesioni, il tempo alla guarigione completa e le valutazioni di dolore e disseminazione. Famciclovir è risultato efficace nel trattamento dell'herpes zoster in pazienti immunocompromessi. È risultato equivalente ad aciclovir nel prevenire la formazione di nuove lesioni e non sono state individuate differenze significative tra i due gruppi di trattamento per nessuno dei parametri di efficacia. Inoltre, la minore frequenza posologica di famciclovir ha determinato una maggiore accettabilità da parte dei pazienti. È stato tuttavia notato che, sebbene i risultati degli endpoint secondari non abbiano indicato una differenza, lo studio non era predisposto per dimostrare la non inferiorità.

Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ha ritenuto raccomandabile l'indicazione di trattamento dell'herpes zoster in pazienti immunocompetenti e immunocompromessi.

b) ZOSTER OFTALMICO IN ADULTI IMMUNOCOMPETENTI

Lo studio 098 è uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco a doppia simulazione che confronta famciclovir 500 mg/tid con aciclovir 800 mg 5 volte al giorno. Lo studio ha arruolato pazienti con herpes zoster localizzato e coinvolgimento del ramo oftalmico del nervo trigemino. L'endpoint primario di efficacia è stato la proporzione di pazienti con manifestazione oculare durante lo studio (fase di trattamento di 7 giorni e periodo di follow-up di 6 mesi).

La proporzione di pazienti che hanno riportato manifestazione oculare durante lo studio è risultata analoga tra pazienti trattati con famciclovir e aciclovir. Anche la proporzione di pazienti con gravi manifestazioni oculari è risultata simile in entrambi i gruppi. La percentuale di pazienti che ha riportato perdita di acutezza visiva durante lo studio è risultata doppia per i soggetti trattati con aciclovir rispetto a quelli trattati con famciclovir. Tra gli endpoint di efficacia primari o secondari non vi sono differenze significative.

Il CHMP concorda sul fatto che i trattamenti attivi portino a una riduzione del tasso di complicanze dello zoster oftalmico. La portata di tale riduzione resta tuttavia dubbia. All'epoca dello studio i benefici clinici di aciclovir erano chiaramente definiti e aciclovir costituiva lo standard terapeutico per la riduzione delle complicanze oculari associate allo zoster oftalmico. Pertanto, non è stato incluso un gruppo placebo, il che rende deboli gli argomenti dello studio sull'efficacia degli agenti antivirali nella prevenzione delle complicanze oculari. Tuttavia, rispetto alle pubblicazioni riguardanti pazienti non trattati o trattati con placebo, famciclovir sembra ridurre manifestazioni oculari significative. Il CHMP concorda nel ritenere che i dati disponibili supportino l'indicazione di trattamento dello zoster oftalmico in pazienti immunocompetenti.

c) HERPES GENITALIS: PRIMO EPISODIO E RECIDIVE IN ADULTI IMMUNOCOMPETENTI, RECIDIVE IN PAZIENTI ADULTI IMMUNOCOMPROMESSI

Gli studi 004, 011 e 040 sono studi multicentrici randomizzati. Aciclovir è stato usato come confronto; l'endpoint primario è stato il tempo alla cessazione dello shedding virale. Gli studi 035 e

036 sono studi multicentrici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo finalizzati a confrontare efficacia e sicurezza di 3 dosaggi di famciclovir (125 mg, 250 mg, 500 mg) rispetto a placebo per il trattamento acuto delle recidive di herpes genitalis. I pazienti inclusi nello studio mostravano lesioni nell'area dei genitali. Questi studi hanno dimostrato che famciclovir è significativamente migliore del placebo nel trattamento dell'herpes genitalis ricorrente. Tuttavia, la selezione dei gruppi controllati con placebo per entrambi gli studi è stata ritenuta discutibile. Gli studi cardine sono stati condotti su bracci a diverso dosaggio di famciclovir.

Lo studio 083 è stato presentato per dimostrare l'efficacia nei pazienti immunocompromessi con infezioni da virus herpes simplex. Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco a doppia simulazione controllato con aciclovir sulla terapia episodica di recidive muco-cutanee da herpes simplex in pazienti positivi all'HIV. Per il parametro primario di efficacia sono stati usati gli intervalli di confidenza per la differenza tra le proporzioni (famciclovir meno aciclovir). Famciclovir è stato ritenuto equivalente ad aciclovir se il limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95% era inferiore al 15%. Le variabili secondarie comprendevano la proporzione di pazienti che sviluppavano nuove lesioni durante lo studio (compreso il periodo di sospensione del farmaco), il tempo alla guarigione completa, il tempo alla cessazione dello shedding virale e il tempo alla scomparsa del dolore. Lo studio 083 ha dimostrato che famciclovir è efficace quanto aciclovir contro l'herpes simplex in pazienti positivi all'HIV.

Il CHMP concorda nel ritenere che i dati disponibili supportino l'indicazione di trattamento del primo episodio e delle recidive di herpes genitalis in pazienti immunocompetenti e di trattamento delle recidive di herpes genitalis in pazienti immunocompromessi.

d) SOPPRESSIONE DELL'HERPES GENITALIS RICORRENTE IN ADULTI IMMUNOCOMPETENTI E IMMUNOCOMPROMESSI

A supporto dei benefici terapeutici di famciclovir per la terapia soppressiva dell'herpes genitalis sono stati presentati uno studio di determinazione della dose (024) e due studi cardine (033 e 049) su pazienti immunocompetenti, nonché uno studio di determinazione della dose (102) su pazienti immunocompromessi.

Tutti gli studi sono stati controllati con placebo. Gli studi cardine 033 e 049 su pazienti immunocompetenti sono stati randomizzati in doppio cieco controllati con placebo. I pazienti rispondenti ai criteri di idoneità sono stati randomizzati alla somministrazione di famciclovir (125 mg/tid, 250 mg/bid o 250 mg/tid) o alla somministrazione di placebo per 52 settimane. La popolazione comprendeva pazienti candidati al trattamento soppressivo. I risultati degli studi 033 e 049 hanno dimostrato che famciclovir ha una notevole efficacia nella soppressione dell'herpes genitalis ricorrente.

Lo studio 024 era uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo incentrato sul tempo alla prima recidiva. I risultati hanno dimostrato che entrambi i regimi bid (*bis in die*, due volte al giorno, 125 e 250 bid) erano significativamente migliori del placebo. Gran parte delle analisi eseguite hanno mostrato che solo famciclovir 250 mg/bid offriva risultati nettamente migliori del placebo.

Lo studio 102 era uno studio crossover randomizzato in doppio cieco controllato con placebo mirato a valutare l'efficacia e la sicurezza di famciclovir per somministrazione orale nella soppressione di recidive sintomatiche e asintomatiche di herpes genitalis in pazienti positivi all'HIV. I partecipanti sono stati randomizzati alla somministrazione di famciclovir 500 mg o placebo bid per 8 settimane, seguite da un periodo di disintossicazione di 7 giorni e quindi da un secondo periodo di 8 settimane durante il quale i pazienti hanno seguito il regime opposto a quello del primo periodo. Il parametro primario di efficacia è stato il numero (%) di giorni di shedding virale dalla sede ano-genitale. I parametri chiave secondari di efficacia sono stati il numero (%) di giorni di shedding virale da qualsiasi sede e il numero (%) di giorni di shedding virale dalla sede specifica in ciascun periodo di trattamento.

Tutti i pazienti che hanno assunto il medicinale oggetto dello studio nel Periodo 1 sono stati inclusi nell'analisi ITT per quel periodo. I pazienti arruolati e sottoposti al trattamento erano 48. Di questi, solo 27 hanno portato a termine lo studio. Nel Periodo 1 si sono ritirati 14 pazienti, nel Periodo 2 si sono ritirati 7 pazienti. Non sono state riscontrate differenze tra i gruppi di trattamento per quanto

riguarda il momento del ritiro. La durata dello studio è stata considerata troppo breve per consentire una valutazione affidabile dell'efficacia profilattica di famciclovir. Tuttavia è stato notato che la proporzione di pazienti ricevanti placebo con shedding dalla sede ano-genitale nel Periodo 1 era circa 4 volte maggiore rispetto ai pazienti trattati con famciclovir, e che le differenze tra i gruppi di trattamento per quanto concerne le proporzioni di pazienti con shedding erano statisticamente rilevanti sia nel Periodo 1 che nelle analisi di crossover.

Il CHMP ha riconosciuto che non sono stati condotti studi comparativi con aciclovir. Tuttavia, conviene nel ritenere che i dati disponibili supportino l'indicazione sulla soppressione dell'herpes genitalis ricorrente in pazienti adulti immunocompetenti e immunocompromessi.

Sezione 4.2: Posologia e metodo di somministrazione

HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER IN ADULTI IMMUNOCOMPETENTI

Sono stati esaminati diversi dosaggi e regimi (bid, tid) nell'ambito di diversi studi clinici. Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ha ritenuto che il regime da 500 mg/tid fosse più efficace rispetto al regime da 250 mg/tid, in relazione agli endpoint studiati. Il regime da 750 mg/tid non ha mostrato vantaggi rispetto al regime da 500 mg/tid.

Per questa indicazione il CHMP ha avallato la dose di 500 mg/tid per un periodo di 7 giorni.

HERPES ZOSTER IN ADULTI IMMUNOCOMPROMESSI

Nello studio 086 pazienti immunocompromessi con herpes zoster sono stati trattati per 10 giorni con famciclovir 500 mg/tid o aciclovir 800 mg/tid. Il regime famciclovir da 500 mg/tid è stato scelto in quanto corrispondente alla dose massima approvata per herpes zoster in pazienti immunocompetenti. La durata di 10 giorni è stata scelta per massimizzare l'efficacia nella popolazione "a rischio".

Il CHMP ha ritenuto che lo studio presentato a supporto di questa indicazione (086) presentasse diverse lacune (ad esempio l'endpoint primario "formazione di nuove lesioni durante il trattamento" è di rilevanza discutibile; lo studio non prevedeva il confronto di endpoint secondari), ma i dati indicavano per famciclovir e aciclovir 5 x 800 mg/die un'efficacia analoga. Il regime proposto (500 mg/bid) è inoltre in linea con le attuali raccomandazioni e con gli SPC di quasi tutti gli Stati membri.

ZOSTER OFTALMICO IN ADULTI IMMUNOCOMPETENTI

Nello studio 098, famciclovir 500 mg/tid è risultato non inferiore ad aciclovir 5 x 800 mg/die. È stato inoltre osservato che questo dosaggio è allineato alle attuali raccomandazioni in letteratura (*Dworkin RH et al*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Non sono state rilevate disarmonie tra gli Stati membri nel regime di dosaggio per queste indicazioni. Il CHMP ha osservato che lo studio 098 sembrava accettabile sia nella concezione, sia nei risultati. La dose suggerita di 500 mg/tid di famciclovir per 7 giorni poteva dunque essere avallata.

HERPES GENITALIS

ADULTI IMMUNOCOMPETENTI

PRIMA INSORGENZA (PRIMO EPISODIO)

Gli studi cardine 004, 011 e 040 hanno esaminato diversi dosaggi. I tre studi non hanno evidenziato differenze statisticamente rilevanti tra i gruppi di dosaggio di famciclovir e aciclovir per nessuno dei parametri primari di efficacia. Nello studio 004 la dose da 750 mg/tid di famciclovir non è risultata superiore alla dose da 250 mg/tid o 500 mg/tid sugli endpoint primari di efficacia, quindi non è stata inclusa negli studi successivi.

Nei due studi, per alcuni endpoint famciclovir è sembrato meno efficace sul gruppo di dosaggio da 125 mg rispetto ai gruppi che assumevano la dose superiore. La dose da 125 mg di famciclovir si è inoltre dimostrata inferiore ai dosaggi più alti nei pazienti primari con nuove lesioni dopo l'inizio del trattamento antivirale. Dato che nei pazienti primari, in genere, il primo episodio è più grave rispetto ai pazienti sofferenti di recidive (*Sacks* 1995), si è ritenuto che una dose iniziale di 125 mg di famciclovir fosse meno efficace rispetto a una dose maggiore. Non sono state osservate differenze di efficacia tra le dosi da 250 mg e 500 mg di famciclovir. Tutti i dosaggi di famciclovir sono risultati ben tollerati, senza differenze nella natura o nella frequenza degli eventi avversi tra i vari dosaggi. Pertanto, la dose da 250 mg è stata scelta come dose minima efficace per il trattamento della prima insorgenza di herpes genitalis.

TRATTAMENTO EPISODICO DELL'HERPES RICORRENTE E SOPPRESSIONE DELL'HERPES RICORRENTE
Non sono state rilevate incongruenze in relazione al trattamento episodico tra gli Stati membri; pertanto, una dose da 125 mg/bid per cinque giorni è stata considerata la posologia accettabile per questa indicazione.

Per quanto concerne la soppressione, la posologia di 250 mg/bid è in accordo con le linee guida esistenti. Nei due studi cardine sono stati esaminati tre regimi: 125 mg/tid, 250 mg/bid, 250 mg/tid. Tutti i regimi sono risultati superiori al placebo nei due endpoint primari, considerati rilevanti. Negli studi 033 e 049 non è stata osservata alcuna relazione dose-risposta.

Il CHMP ha osservato che la dose giornaliera raccomandata per il trattamento episodico dell'herpes genitalis ricorrente (125 mg/bid) in pazienti immunocompetenti è inferiore alla dose consigliata per la soppressione (250 mg/bid). Le dosi scelte per il trattamento episodico e la soppressione dell'herpes genitalis ricorrente nel paziente immunocompetente sono state determinate in studi replicati a dosaggio multiplo controllati con placebo.

Sono stati presentati due studi (035 e 036) che hanno esaminato tre dosaggi (125 mg, 250 mg e 500 mg/bid per cinque giorni) per il trattamento episodico dell'herpes genitalis ricorrente in pazienti immunocompetenti. Tutti i tre dosaggi sono risultati significativamente superiori al placebo in termini di tempo alla guarigione di lesioni, scomparsa dei sintomi e tempo alla cessazione dello shedding virale. Non sono state notate differenze di efficacia fra i tre gruppi di dosaggio attivo. Nel complesso non sono state riscontrate differenze nella natura, frequenza o gravità degli eventi avversi fra i tre gruppi di dosaggio attivo o placebo. Pertanto, la dose da 125 mg/bid è stata identificata come dose minima efficace.

Tre studi hanno esaminato inoltre il regime di dosaggio per la soppressione dell'herpes genitalis ricorrente in pazienti immunocompetenti. Uno studio di definizione della dose (024) ha riscontrato che i due regimi da 125 mg e 250 mg/bid erano significativamente migliori del placebo. Tuttavia, la dose da 250 mg/bid ha avuto il massimo effetto sulla soppressione in termini di tempo alla prima recidiva clinicamente confermata di herpes genitalis.

Sebbene possa apparire paradossale che la dose raccomandata per sopprimere le recidive di herpes genitalis sia maggiore di quella usata per trattare una recidiva in fase acuta, l'endpoint chiave è stato il tempo alla recidiva clinicamente confermata. Per questo endpoint, la dose da 250 mg/bid si è dimostrata superiore alla dose da 125 mg/bid.

Negli studi cardine 033 e 049, la dose da 250 mg/bid è stata valutata insieme alle dosi da 125 mg/tid e 250 mg/tid. Tutti i regimi di dosaggio sono risultati efficaci rispetto al placebo e analoghi tra loro in termini di tempo alla prima recidiva clinicamente confermata e di proporzione di pazienti senza episodi con lesioni virologicamente confermate a 6 mesi.

Sulla base dei risultati di questi tre studi, per la soppressione dell'herpes genitalis è stata scelta la dose da 250 mg/bid, in quanto si è dimostrata superiore ai regimi giornaliero e da 125 mg/bid nello studio 024 ed efficace nei tre studi, e dato che i regimi tid non mostravano chiari vantaggi rispetto ad essa negli studi 033 e 049.

Il CHMP ha concluso che i dati disponibili supportano l'efficacia e sicurezza delle dosi scelte, sia 125 mg/bid per il trattamento delle recidive, sia 250 mg/bid per la terapia soppressiva dell'herpes genitalis.

ADULTI IMMUNOCOMPROMESSI

TRATTAMENTO EPISODICO DELL'HERPES RICORRENTE

Famvir è indicato per il trattamento episodico delle infezioni ricorrenti da herpes simplex nei pazienti positivi all'HIV; il regime di dosaggio consigliato è di 500 mg due volte al giorno per sette giorni. Pertanto, il CHMP ha avallato la restrizione all'herpes genitalis ricorrente in pazienti positivi all'HIV, che rispecchia l'esito dello studio clinico pertinente (083).

Un riepilogo degli studi combinati 102 e 195 mostra i benefici di famciclovir nella soppressione delle recidive di HSV nei pazienti immunocompetenti rispetto ai pazienti positivi all'HIV. Nello studio 102, l'83% dei pazienti positivi all'HIV a cui è stato somministrato famciclovir non ha presentato recidive, rispetto al 42% dei pazienti che hanno assunto placebo. Nei quattro mesi dello studio 195, il 90% dei pazienti positivi all'HIV non ha presentato recidive clinicamente diagnosticate. I risultati dei due studi sono coerenti con quanto riportato da (Mertz et al, 1997) per i pazienti immunocompetenti in uno studio di quattro mesi, in cui il 90% dei pazienti a cui è stato somministrato famciclovir non ha presentato herpes genitalis con conferma virologica rispetto al 48% dei pazienti a cui è stato somministrato placebo. Se da una parte agli studi 102 e 195 hanno partecipato pochi pazienti e con una varietà limitata, i risultati relativi alla soppressione delle recidive virali risultano omogenei e interessano pazienti con valori citometrici CD4+ sia al di sotto che al di sopra le 200 cellule/mm³. Il periodo di trattamento attivo è stato di sole 8 settimane. Anche se privo di gruppo di controllo, lo studio 195 ha portato alcune evidenze a supporto dell'efficacia soppressiva anche in termini di altri endpoint (recidività virologica/clinica).

Sebbene lo studio cardine per questa indicazione/gruppo (083) abbia presentato alcune lacune, che nel complesso non permettono conclusioni affidabili sulla non inferiorità del regime da 500 mg/bid di famciclovir rispetto a 5x 400 mg aciclovir, si riconosce il fatto che tale regime è approvato dalla maggioranza degli Stati membri dell'UE. Un articolo di (Strick, et al 2006) tratta i meriti del trattamento soppressivo rispetto a quello episodico dell'HSV nei pazienti positivi all'HIV.

Riassumendo, famciclovir 500 mg bid è efficace e sicuro nella soppressione delle recidive di HSV in pazienti positivi all'HIV. Il CHMP ha pertanto avallato la dose da 500 mg/bid per sette giorni come posologia approvata per questa indicazione.

SOPPRESSIONE DELL'HERPES RICORRENTE

Il regime da 500 mg/bid è consigliato da alcune delle linee guida; non sono stati studiati altri regimi. Lo studio 102 ha confrontato famciclovir da 500 mg/bid con placebo. Il regime giornaliero approvato per la terapia episodica o soppressiva dell'herpes genitalis ricorrente nei pazienti positivi all'HIV è di 500 mg/bid. La dose raccomandata per il trattamento dei pazienti positivi all'HIV è superiore a quella raccomandata per i pazienti immunocompetenti, in quanto l'esperienza clinica e la prassi prescrittiva suggeriscono che per garantire una soppressione adeguata in pazienti positivi all'HIV occorrono dosi maggiori di antivirali. Inoltre, famciclovir 500 mg/bid è risultato efficace, sicuro e ben tollerato per questo gruppo di pazienti in più studi clinici.

La posologia è stata pertanto avallata dal CHMP.

Popolazione specifica

Il CHMP ha avallato le dosi raccomandate per pazienti con insufficienza renale, insufficienza renale con emodialisi, insufficienza epatica e anziani.

Famvir non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età, in quanto non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti.

Considerazioni sulla dose da 750 mg

Il CHMP ha preso nota delle dosi raccomandate per le diverse posologie come sopra indicato. La dose massima da somministrarsi in base alla valutazione dei dati presentati è di 500 mg di famciclovir. Pertanto, la compressa da 750 mg si considera obsoleta. Il CHMP raccomanda perciò il ritiro di questo dosaggio dagli Stati membri interessati. Nel SEE, la compressa da 750 mg è attualmente approvata solo in Irlanda, Regno Unito e Spagna.

Sezione 4.3: Controindicazioni

Questa sezione è stata aggiornata in modo da rimuovere le popolazioni di pazienti non studiate, in quanto devono essere riportate nella sezione 4.4. Famvir non deve essere impiegato in caso di ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi eccipiente e a penciclovir.

Sezione 4.4: Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego

Questa sezione è stata aggiornata per rispecchiare l'impiego in popolazioni specifiche, precedentemente incluse nella sezione 4.3. Inoltre un'avvertenza è stata riveduta in modo da indicare che, sebbene la frequenza di shedding virale venga ridotta dall'impiego di un antivirale, il rischio di trasmissione è comunque teoricamente possibile, e pertanto si consiglia ai pazienti di evitare i rapporti sessuali. Una pubblicazione recente di *Money B et al* appoggia l'inclusione di questa avvertenza, avallata dal CHMP.

Sezione 4.5: Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

Non sono state individuate interazioni clinicamente significative. Tuttavia, *in vivo* famciclovir viene convertito rapidamente in penciclovir, che viene eliminato dal plasma principalmente per escrezione renale. Probenecid, un noto inibitore del sistema di trasporto degli acidi organici, o i farmaci eliminati principalmente mediante secrezione tubulare attiva possono influire sull'eliminazione renale di penciclovir per inibizione o competizione presso il sito di secrezione tubulare. Vi sono evidenze in letteratura secondo cui probenecid influisce sull'eliminazione di composti strutturalmente analoghi a penciclovir. Pertanto, non è possibile escludere un'interazione tra famciclovir/penciclovir e probenecid. Analogamente a quanto sopra, è stato ipotizzato che probenecid possa aumentare l'AUC di penciclovir circa del 50%. Il CHMP ha convenuto che i pazienti trattati con 500 mg/tid in associazione a probenecid debbano essere monitorati in relazione alla tossicità. Si conviene inoltre che la riduzione della dose a 250 mg/tid è la migliore opzione in caso di tossicità significativa. La formulazione degli SPC è stata aggiornata in questo senso.

Questa sezione è stata inoltre aggiornata per tenere in considerazione le interazioni tra farmaci dovute al coinvolgimento dell'aldeide ossidasi. La conversione *in vivo* di famciclovir in penciclovir comporta due passaggi: deacetilazione di famciclovir in 6-deossi-penciclovir e ossidazione di 6-deossi-penciclovir in penciclovir. La deacetilazione è catalizzata dall'enzima aldeide ossidasi. Recentemente sono stati pubblicati due documenti relativi ad indagini condotte *in vitro* sull'inibizione dell'aldeide ossidasi nel fegato umano (*Obach 2004; Obach, et al 2004*). L'inibitore più potente individuato in questi studi *in vitro* è raloxifene.

Sezione 4.6: Gravidanza e allattamento

In linea con le informazioni nella sezione 5.3, questa sezione è stata aggiornata in particolare per quanto concerne la fertilità maschile. I risultati degli studi mostrano l'assenza di effetti particolari sulla conta o sulla concentrazione degli spermatozoi. Questo prova ampiamente che il tipo di tossicità testicolare riscontrato negli animali non è evidente nell'uomo. A differenza dei riscontri tossicologici, dove famciclovir ha prodotto tossicità testicolare in ratti, topi e cani con dosi di almeno 150 mg/kg, questi studi clinici dimostrano chiaramente che a regimi terapeutici di 250 mg/bid (circa 6 mg/kg), famciclovir non influisce sulla spermatogenesi o sulla qualità del liquido seminale dell'uomo. Inoltre, il trattamento a lungo termine con famciclovir a dosi di 250 mg/bid per 52 settimane è risultato ben tollerato in pazienti maschi con herpes genitalis ricorrente e ha dimostrato un profilo di sicurezza comparabile a placebo.

Non sono state osservate variazioni omogenee in diversi parametri spermatici in seguito a trattamento a lungo termine con 250 mg di famciclovir/bid. Tuttavia non è possibile escludere che il trattamento a breve termine a dosaggi elevati (ad esempio 500 mg/tid) possa influire sulla fertilità maschile. La sezione 4.6 è stata aggiornata di conseguenza.

Sezione 4.7: Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, si sconsiglia ai pazienti soggetti a determinati eventi avversi di guidare veicoli o usare macchinari.

Sezione 4.8: Effetti indesiderati

L'elenco e le frequenze degli eventi avversi in questa sezione sono stati aggiornati in base a una valutazione di sicurezza degli eventi avversi osservati negli studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio.

Sezione 5.1: Proprietà farmacodinamiche

È stata esaminata e riportata in questa sezione un'analisi dei dati attuali sulla resistenza virale a famciclovir. Non vi sono evidenze di aumento della resistenza, nonostante l'assunzione di antivirali stia registrando un costante aumento. La capacità dell'HSV di stabilire un'infezione latente permanente, insieme ai riscontri secondo cui la gran parte degli isolati di HSV resistenti studiati finora ha una patogenicità inferiore rispetto al virus in natura vanno a supporto di questa osservazione. Questa sezione dell'SPC è stata pertanto rivista in modo da rispecchiare le attuali conoscenze sulla resistenza virale.

Sezione 5.2: Proprietà farmacocinetiche

La sezione è stata rivista in particolare per quanto concerne popolazioni specifiche, ad esempio gli anziani. Sulla base di confronti tra studi, dopo somministrazione orale di famciclovir l'AUC media di penciclovir è risultata circa del 30% più alta e la clearance renale di penciclovir circa del 20% più bassa nei volontari anziani (65-79 anni) rispetto ai soggetti più giovani. Questa variazione può essere parzialmente dovuta alla diversa funzionalità renale tra le fasce di età. Non si raccomanda di aggiustare la dose in base all'età, salvo nei casi di ridotta funzionalità renale.

Sezione 5.3: Dati di sicurezza preclinici

La dichiarazione relativa alla reversibilità degli episodi degenerativi a carico dell'epitelio testicolare è stata aggiornata. L'affermazione secondo cui i reperti testicolari sono ampiamente reversibili è sostenuta da osservazioni in studi sulla tossicità del dosaggio cronico, in cui i reperti testicolari si sono dimostrati ampiamente reversibili dopo un periodo di sospensione di 12 settimane e parzialmente reversibili dopo periodi di sospensione più brevi.

Il CHMP non ha ritenuto la risposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) completamente soddisfacente. Tuttavia, il CHMP ha avallato la proposta del MAH di impegnarsi a monitorare e segnalare specificamente gli eventi maligni nei futuri aggiornamenti periodici in materia di sicurezza (PSUR).

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo è stato aggiornato in modo da rispecchiare l'armonizzazione degli SPC.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

In conclusione, in base alla valutazione della proposta e delle risposte del MAH e in seguito alla discussione in seno al comitato, il CHMP ha adottato le informazioni sul prodotto armonizzate per le varie presentazioni di Famvir e denominazioni associate, tenendo conto delle forme farmaceutiche. In particolare sono state armonizzate le indicazioni e le relative raccomandazioni di posologia. Sono stati concordati gli impegni che dovranno essere assunti dal MAH. Sulla base di quanto sopra, il CHMP considera favorevole il rapporto rischi/benefici di Famvir e passibili di approvazione le informazioni sul prodotto armonizzate.

Considerando quanto segue:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico all'interno del Comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per Famvir e denominazioni associate (vedere allegato I). Il CHMP raccomanda inoltre il ritiro delle compresse rivestite da 750 mg di Famvir e denominazioni associate.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Famvir e denominazioni associate (vedere Allegato I) 125 mg compresse rivestite con film

Famvir e denominazioni associate (vedere Allegato I) 250 mg compresse rivestite con film

Famvir e denominazioni associate (vedere Allegato I) 500 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

Per l'elenco complete degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni da virus varicella-zoster (VZV) – herpes zoster

Famvir è indicato per:

- il trattamento dell'herpes zoster e dello zoster oftalmico negli adulti immunocompetenti (vedere paragrafo 4.4)
- il trattamento dell'herpes zoster negli adulti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4)

Infezioni da virus herpes simplex (HSV) – herpes genitale

Famvir è indicato per:

- il trattamento del primo episodio e degli episodi ricorrenti di herpes genitale negli adulti immunocompetenti
- il trattamento degli episodi ricorrenti di herpes genitale negli adulti immunocompromessi
- la soppressione dell'herpes genitale ricorrente negli adulti immunocompetenti e immunocompromessi

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti immunocompromessi affetti da HSV per cause differenti dalle infezioni da HIV (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Herpes zoster in adulti immunocompetenti

500 mg tre volte al giorno per sette giorni per il trattamento acuto dello zoster oftalmico.

Il trattamento deve iniziare non appena possibile dopo la diagnosi di herpes zoster.

Herpes zoster in adulti immunocompromessi

500 mg tre volte al giorno per dieci giorni.

Il trattamento deve iniziare non appena possibile dopo la diagnosi di herpes zoster.

Herpes genitale in adulti immunocompetenti

Primo episodio di herpes genitale: 250 mg tre volte al giorno per cinque giorni. Si consiglia di iniziare il trattamento non appena possibile dopo la diagnosi di primo episodio di herpes genitale.

Trattamento episodico di herpes genitale ricorrente: 125 mg due volte al giorno per cinque giorni. Si consiglia di iniziare il trattamento non appena possibile alla comparsa dei sintomi prodromici (es. formicolio, prurito, bruciore, dolore) o delle lesioni.

Herpes genitale ricorrente in adulti immunocompromessi

Trattamento episodico di herpes genitale ricorrente: 500 mg due volte al giorno per sette giorni. Si consiglia di iniziare il trattamento non appena possibile alla comparsa dei sintomi prodromici (es. formicolio, prurito, bruciore, dolore) o delle lesioni.

Soppressione dell'herpes genitale ricorrente in adulti immunocompetenti

250 mg due volte al giorno. La terapia soppressiva deve essere interrotta dopo un massimo di 12 mesi di trattamento antivirale continuativo, per rivalutare la frequenza e la gravità delle ricorrenze. Il periodo minimo di rivalutazione deve includere due ricorrenze. I pazienti che continuano ad avere una malattia significativa possono iniziare nuovamente il trattamento soppressivo.

Soppressione dell'herpes genitale ricorrente in adulti immunocompromessi

500 mg due volte al giorno.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Poiché una ridotta clearance del penciclovir è correlata ad una ridotta funzionalità renale, misurata dalla clearance della creatinina, si deve prestare particolare attenzione al dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Le dosi raccomandate nei pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale sono indicate in Tabella 1.

Tabella 1 Dosi raccomandate in pazienti adulti con compromissione della funzionalità renale

Indicazione e dose nominale	Clarence della creatinina [ml/min]	Dose aggiustata
Herpes zoster in adulti immunocompetenti		
500 mg tre volte al giorno per 7 giorni	≥ 60	500 mg tre volte al giorno per 7 giorni
	40-59	500 mg due volte al giorno per 7 giorni
	20-39	500 mg una volta al giorno per 7 giorni
	< 20	250 mg una volta al giorno per 7 giorni
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi nei 7 giorni
Herpes zoster in adulti immunocompromessi		
500 mg tre volte al giorno per 10 giorni	≥ 60	500 mg tre volte al giorno per 10 giorni
	40-59	500 mg due volte al giorno per 10 giorni
	20-39	500 mg una volta al giorno per 10 giorni
	< 20	250 mg una volta al giorno per 10 giorni
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi nei 10 giorni
Herpes genitale in adulti immunocompetenti – primo episodio di herpes genitale		
250 mg tre volte al giorno per 5 giorni	≥ 40	250 mg tre volte al giorno per 5 giorni
	20-39	250 mg due volte al giorno per 5 giorni
	< 20	250 mg una volta al giorno per 5 giorni
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi nei 5 giorni
Herpes genitale in adulti immunocompetenti – trattamento episodico di herpes genitale ricorrente		
125 mg due volte al giorno per 5 giorni	≥ 20	125 mg due volte al giorno per 5 giorni
	< 20	125 mg una volta al giorno per 5 giorni
	Pazienti in emodialisi	125 mg dopo ogni dialisi nei 5 giorni

Herpes genitale in adulti immunocompromessi – trattamento episodico di herpes genitale ricorrente

500 mg due volte al giorno per 7 giorni	≥ 40	500 mg due volte al giorno per 7 giorni
	20-39	500 mg una volta al giorno per 7 giorni
	< 20	250 mg una volta al giorno per 7 giorni
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi nei 7 giorni

Soppressione di herpes genitale ricorrente in adulti immunocompetenti

250 mg due volte al giorno	≥ 40	250 mg due volte al giorno
	20-39	125 mg due volte al giorno
	< 20	125 mg una volta al giorno
	Pazienti in emodialisi	125 mg dopo ogni dialisi

Soppressione di herpes genitale ricorrente in adulti immunocompromessi

500 mg due volte al giorno	≥ 40	500 mg due volte al giorno
	20-39	500 mg una volta al giorno
	< 20	250 mg una volta al giorno
	Pazienti in emodialisi	250 mg dopo ogni dialisi

Pazienti con compromissione della funzionalità renale in emodialisi

Poichè un'emodialisi di 4 ore ha determinato una riduzione fino al 75% delle concentrazioni plasmatiche di penciclovir, famciclovir deve essere somministrato subito dopo la dialisi. Le dosi raccomandate per i pazienti in emodialisi sono indicate in Tabella 1.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento posologico. Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non sono richieste modifiche del dosaggio, se non in caso di compromissione della funzionalità renale.

Bambini e adolescenti

L'uso di Famvir non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Famvir può essere assunto indifferentemente durante o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Ipersensibilità a penciclovir.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Uso in pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si deve modificare il dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

Uso in pazienti con compromissione epatica

Famciclovir non è stato studiato in pazienti con grave compromissione epatica. In questi pazienti la trasformazione di famciclovir nel suo metabolita attivo penciclovir può essere compromessa, con conseguenti minori concentrazioni plasmatiche di penciclovir; può quindi verificarsi una diminuzione dell'efficacia di famciclovir.

Uso per il trattamento dell'herpes zoster

La risposta clinica deve essere attentamente controllata, particolarmente nei pazienti immunocompromessi. Quando la risposta alla terapia orale è considerata insufficiente, si deve prendere in considerazione la terapia antivirale endovena.

I pazienti con herpes zoster complicato, cioè quelli con coinvolgimento viscerale, zoster disseminato, neuropatie motorie, encefalite e complicazioni cerebrovascolari devono essere trattati con la terapia antivirale endovena.

Inoltre, i pazienti immunocompromessi con zoster oftalmico o quelli con alto rischio di disseminazione della malattia e coinvolgimento degli organi viscerali, devono essere trattati con la terapia antivirale endovena.

Trasmissione dell'herpes genitale

I pazienti devono essere informati di evitare i rapporti sessuali in presenza dei sintomi, anche se è stato iniziato il trattamento con un antivirale. Durante la terapia soppressiva con agenti antivirali, la frequenza della diffusione virale è ridotta in maniera significativa. Tuttavia la trasmissione è ancora possibile. Pertanto si raccomanda ai pazienti di adottare misure più sicure durante i rapporti sessuali, in aggiunta alla terapia con famciclovir.

Altro

I pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o sindrome da malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti degli altri medicinali su famciclovir

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

L'uso concomitante di probenecid può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di penciclovir, il metabolita attivo di famciclovir, per competizione nell'eliminazione.

Pertanto i pazienti che ricevono famciclovir alla dose di 500 mg tre volte al giorno somministrato in concomitanza con probenecid, devono essere monitorati per la tossicità. Se i pazienti manifestano gravi capogiri, sonnolenza, confusione o altri disturbi del sistema nervoso centrale, si può prendere in considerazione la riduzione della dose di famciclovir a 250 mg tre volte al giorno.

Famciclovir necessita dell'enzima aldeide ossidasi per essere convertito a penciclovir, il suo metabolita attivo. E' stato dimostrato che raloxifene è un potente inibitore di questo enzima *in vitro*. La somministrazione concomitante di raloxifene potrebbe influenzare la formazione di penciclovir e quindi l'efficacia di famciclovir. Quando raloxifene viene somministrato con famciclovir, si deve controllare l'efficacia clinica della terapia antivirale.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati (meno di 300 episodi di gravidanza) sull'uso di famciclovir nelle donne in stato di gravidanza. Sulla base di questi dati limitati, l'analisi cumulativa di gravidanze sia potenziali sia retrospettive non ha fornito la prova che il medicinale provochi specifiche alterazioni fetali o anomalie congenite. Gli studi animali non hanno evidenziato alcun effetto embriotossico o teratogeno con famciclovir o penciclovir (il metabolita attivo di famciclovir). Famciclovir deve essere utilizzato in gravidanza solo se i benefici potenziali superano i rischi potenziali.

Allattamento

Non è noto se famciclovir viene escreto nel latte umano. Gli studi animali hanno evidenziato l'escrezione di penciclovir nel latte materno. Se la condizione della donna richiede il trattamento con famciclovir, si può prendere in considerazione l'interruzione dell'allattamento.

Fertilità

I dati clinici non mostrano alcuna influenza di famciclovir sulla fertilità maschile dopo il trattamento a lungo termine alla dose orale di 250 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è stato condotto alcuno studio per indagare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti in terapia con Famvir che manifestano capogiri, sonnolenza, confusione o altri disturbi del sistema nervoso centrale devono astenersi dal guidare veicoli e dall'usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici sono state segnalate cefalea e nausea. Questi effetti sono stati generalmente di intensità lieve o moderata e si sono verificati con una frequenza simile anche nei pazienti che assumevano placebo. Tutte le altre reazioni avverse sono state osservate durante la commercializzazione.

Un totale di 1.587 pazienti ha ricevuto famciclovir alle dosi raccomandate in studi controllati verso placebo (n=657) e verso farmaco attivo (n=930). Questi studi clinici sono stati analizzati retrospettivamente per ottenere una classificazione della frequenza con cui le reazioni avverse riportate sotto sono state osservate. Per le reazioni avverse che non sono mai state osservate in questi studi, non ci si aspetta che il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% sia maggiore di 3/X (in base alla "regola del tre"), con X che rappresenta il campione totale (n=1.587).

Le reazioni avverse (Tabella 2) vengono elencate in base alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 2 Reazioni avverse

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro:	Trombocitopenia.
Disturbi psichiatrici	
Non comune:	Confusione.
Raro:	Allucinazioni.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea.
Comune:	Capogiri, sonnolenza.
Patologie gastrointestinali	

Comune:	Nausea, vomito.
Patologie epatobiliari	
Comune:	Alterazione dei test di funzionalità epatica.
Raro:	Ittero colestatico.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Rash, prurito.
Non comune:	Orticaria, reazioni cutanee gravi* (es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).

* Mai segnalato in studi clinici; la classificazione si basa sulla “regola del tre”

Complessivamente le reazioni avverse osservate negli studi clinici condotti in pazienti immunocompromessi sono risultate comparabili a quelle riportati nella popolazione immunocompetente. Sono stati segnalati più frequentemente nausea, vomito e alterazione dei test di funzionalità epatica, specialmente ad alte dosi.

4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio con famciclovir sono limitati. In caso di sovradosaggio, si deve istituire la terapia sintomatica e di supporto del caso. Raramente è stata segnalata insufficienza renale acuta in pazienti con patologia renale latente nei quali la dose di famciclovir non era stata adeguatamente ridotta, in relazione al livello di funzionalità renale. Penciclovir è dializzabile; le concentrazioni plasmatiche sono ridotte di circa il 75% dopo 4 ore di emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi, esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: JO5A B09

Meccanismo d'azione

Famciclovir è il profarmaco orale di penciclovir. Famciclovir è rapidamente convertito *in vivo* a penciclovir, che ha una attività *in vitro* contro i virus herpes simplex (HSV tipo 1 e 2), varicella zoster virus, Epstein-Barr virus e cytomegalovirus.

L'effetto antivirale del famciclovir somministrato per via orale è stato dimostrato in diversi modelli animali: questo effetto è dovuto alla conversione *in vivo* a penciclovir. Nelle cellule infettate dal virus la timidina chinasi (TK) virale fosforila penciclovir ad una forma monofosfato che, a sua volta, è convertita a penciclovir trifosfato dalle chinasi cellulari. Questo trifosfato rimane nelle cellule infettate per più di 12 ore e inibisce l'allungamento della catena del DNA virale tramite l'inibizione competitiva con la deossiguanosina trifosfato per incorporazione nel DNA virale in crescita, bloccando così la replicazione del DNA virale. Nelle cellule non infettate dal virus la concentrazione di penciclovir trifosfato è al limite della soglia di determinazione. Pertanto la probabilità di tossicità per le cellule ospiti di mammifero è bassa ed è improbabile che concentrazioni terapeutiche di penciclovir possano determinare effetti farmacologici sulle cellule non infette.

Resistenza

Come per aciclovir, la forma più comune di resistenza osservata nei ceppi di Herpes simplex virus (HSV) è stata una carenza nella produzione dell'enzima timidina chinasi (TK). In generale si potrebbe supporre che tali ceppi manifestino resistenza crociata sia ad aciclovir che a penciclovir.

I risultati ottenuti da 11 studi clinici internazionali condotti in pazienti immunocompetenti o immunocompromessi trattati con penciclovir (formulazioni topiche ed endovena) o con famciclovir,

inclusi quegli studi nei quali i pazienti sono stati trattati con famciclovir per un periodo fino a 12 mesi, hanno evidenziato una bassa frequenza complessiva di isolati virali resistenti a penciclovir: lo 0,2% (2/913) nei pazienti immunocompetenti e il 2,1% (6/288) nei pazienti immunocompromessi. Gli isolati resistenti sono stati rilevati soprattutto all'inizio della terapia o in un gruppo sottoposto a trattamento con placebo, e la resistenza si è manifestata durante o dopo il trattamento con famciclovir o penciclovir soltanto in due pazienti immunocompromessi.

Efficacia clinica

In studi controllati verso placebo e verso farmaco attivo condotti in pazienti sia immunocompetenti che immunocompromessi affetti da herpes zoster non complicato, famciclovir è risultato efficace nella guarigione delle lesioni. In uno studio clinico controllato verso attivo, famciclovir si è dimostrato efficace nel trattamento dello zoster oftalmico in pazienti immunocompetenti.

L'efficacia di famciclovir in pazienti immunocompetenti con un primo episodio di herpes genitale è stata dimostrata in tre studi controllati verso farmaco attivo. Due studi controllati verso placebo condotti in pazienti immunocompetenti e uno studio controllato verso attivo condotto in pazienti affetti da HIV con herpes genitale ricorrente hanno dimostrato che famciclovir è efficace.

Due studi controllati verso placebo della durata di 12 mesi condotti in pazienti immunocompetenti con herpes genitale ricorrente hanno dimostrato che i pazienti trattati con famciclovir hanno avuto una significativa riduzione delle ricorrenze in confronto ai pazienti trattati con placebo. Studi controllati verso placebo e studi non controllati della durata fino a 16 settimane hanno dimostrato che famciclovir è efficace nella soppressione dell'herpes genitale ricorrente in pazienti affetti da HIV; lo studio controllato verso placebo ha dimostrato che famciclovir ha ridotto in maniera significativa la proporzione dei giorni di diffusione sintomatica e asintomatica dell'herpes simplex virus.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali

Assorbimento

Famciclovir è il profarmaco orale di penciclovir, metabolita attivo contro i virus. Dopo somministrazione orale, famciclovir è rapidamente ed ampiamente assorbito e convertito a penciclovir. La biodisponibilità di penciclovir dopo somministrazione orale di famciclovir è risultata pari al 77%. Il picco della concentrazione plasmatica di penciclovir dopo dosi orali di 125 mg, 250 mg, 500 mg e 750 mg di famciclovir, è risultato rispettivamente pari a 0,8 microgrammi/ml, 1,6 microgrammi/ml, 3,3 microgrammi/ml and 5,1 microgrammi/ml, e si è ottenuto ad un tempo mediano pari a 45 minuti dopo la somministrazione.

Le curve delle concentrazioni plasmatiche di penciclovir in funzione del tempo sono simili sia dopo somministrazione singola che ripetuta (tre volte e due volte al giorno), indicando che non c'è accumulo di penciclovir dopo somministrazione ripetuta di famciclovir.

La disponibilità sistemica (AUC) di penciclovir derivato da famciclovir somministrato per via orale non è influenzata dal cibo.

Distribuzione

Penciclovir ed il suo 6-desossi precursore sono scarsamente legati alle proteine plasmatiche (meno del 20%).

Metabolismo ed eliminazione

Famciclovir è eliminato principalmente come penciclovir e come precursore 6-desossi, entrambi escreti nelle urine. Non si rilevano concentrazioni di famciclovir immodificato nelle urine. La secrezione tubulare contribuisce all'eliminazione renale di penciclovir.

L'emivita plasmatica terminale di eliminazione di penciclovir, sia dopo somministrazione singola che dopo somministrazione ripetuta di famciclovir, è stata di circa 2 ore.

I risultati degli studi preclinici non hanno dimostrato alcun potenziale d'induzione degli enzimi del citocromo P450 e di inibizione del CYP3A4.

Caratteristiche in popolazioni speciali

Pazienti con infezioni da herpes zoster

L'infezione non complicata da Herpes zoster non altera in maniera significativa la farmacocinetica di penciclovir dopo somministrazione orale di famciclovir. Dopo somministrazione di dosi singole e ripetute di famciclovir in pazienti con herpes zoster l'emivita plasmatica terminale di penciclovir è risultata rispettivamente di 2,8 e 2,7 ore.

Soggetti con compromissione renale

Dopo somministrazione di dosi singole e ripetute la clearance plasmatica apparente, la clearance renale e la velocità costante di eliminazione plasmatica di penciclovir è diminuita proporzionalmente con la riduzione della funzionalità renale. Nei pazienti con compromissione renale è necessario un aggiustamento delle dosi (vedere paragrafo 4.2).

Soggetti con compromissione epatica

La compromissione epatica lieve e moderata non ha dimostrato alcun effetto sulla disponibilità sistemica di penciclovir dopo somministrazione orale di famciclovir. Non è richiesto alcun aggiustamento delle dosi per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La farmacocinetica di penciclovir non è stata studiata in pazienti con grave compromissione epatica. In questi pazienti la conversione di famciclovir nel metabolita attivo penciclovir può essere compromessa, determinando minori concentrazioni plasmatiche di penciclovir e quindi una possibile riduzione dell'efficacia di famciclovir.

Anziani (≥ 65 anni)

Sulla base di studi comparativi, dopo somministrazione orale di famciclovir il valore medio di AUC è risultato maggiore di circa il 30% e la clearance renale di penciclovir inferiore di circa il 20% nei volontari anziani (65-79 anni) rispetto ai volontari più giovani. In parte queste differenze possono essere dovute alle differenze nella funzionalità renale nei due gruppi. Non è richiesto alcun aggiustamento delle dosi in base all'età, purché la funzionalità renale non sia compromessa (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

Sono state segnalate piccole differenze nella clearance renale di penciclovir tra femmine e maschi che sono state attribuite a differenze tra i due sessi nella funzionalità renale. Non è richiesto alcun aggiustamento delle dosi in base al sesso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Gli studi di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute non rilevano rischi particolari per l'uomo.

Genotossicità

Famciclovir non è risultato genotossico in una serie completa di tests in vitro e in vivo in grado di rivelare mutazione genica, danno cromosomico e danno riparabile al DNA. Penciclovir, analogamente ad altre sostanze della stessa classe, ha causato danno cromosomico, ma non ha indotto né mutazione genica in sistemi cellulari batterici o di mammiferi, né incremento della riparazione di DNA *in vitro*.

Carcinogenesi

Ad alte dosi nel ratto femmina è stato riportato un incremento dell'incidenza di adenocarcinoma mammario, un tumore comunemente osservato in questa specie di ratti utilizzati in studi di

carcinogenesi. Non si è riscontrato alcun effetto sull'incidenza della neoplasia nel ratto maschio o nel topo di entrambi i sessi.

Tossicità riproduttiva

Nei ratti maschi a cui erano stati somministrati 500 mg/kg/die si è riscontrata una compromissione della fertilità (compresi cambiamenti fisiopatologici dei testicoli, alterazione della morfologia degli spermatozoi, diminuzione della concentrazione e della motilità degli spermatozoi e diminuzione della fertilità). Inoltre negli studi di tossicità generale sono state osservate modifiche degenerative dell'epitelio testicolare. Questo effetto si è rivelato reversibile ed è stato osservato anche con altre sostanze di questa classe. Gli studi nell'animale non hanno indicato alcun effetto negativo sulla fertilità femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 125 mg compresse rivestite con film

Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg compresse rivestite con film

Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

famciclovir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 125 mg compresse rivestite con film
Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg compresse rivestite con film
Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

famciclovir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 125 mg compresse rivestite con film

Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 250 mg compresse rivestite con film

Famvir e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 500 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

famciclovir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Famvir è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Famvir e a che cosa serve
2. Prima di prendere Famvir
3. Come prendere Famvir
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Famvir
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È FAMVIR E A CHE COSA SERVE

Famvir è un medicinale antivirale. Impedisce al virus infettante di riprodursi. Poiché il virus si riproduce subito all'esordio dell'infezione, otterrà risultati migliori nel trattamento se assume Famvir non appena compaiono i primi sintomi.

Famvir è usato per il trattamento negli adulti di due tipi di infezioni virali:

- Herpes zoster, che è un'infezione virale causata da un virus chiamato varicella zoster (lo stesso virus che causa la varicella). Famvir impedisce al virus di diffondersi nel corpo cosicché la guarigione può verificarsi più velocemente.
- Famvir è usato anche per il trattamento delle infezioni nell'area circostante l'occhio o anche dell'occhio stesso (zoster oftalmico).
- Herpes genitale. L'herpes genitale è una infezione virale causata dal virus herpes simplex di tipo 1 o 2. Si trasmette normalmente per via sessuale. Causa vescicole e bruciore o prurito ai genitali, che possono essere dolorosi. Famvir è utilizzato per il trattamento delle infezioni da herpes genitale negli adulti. Chi ha frequenti episodi di herpes genitale può anche prendere Famvir per tentare di prevenire nuovi episodi.

2. PRIMA DI PRENDERE FAMVIR

Non prenda Famvir

- Se è allergico (ipersensibile) a famciclovir, ad uno qualsiasi degli eccipienti di Famvir elencati al paragrafo 6, o a penciclovir (metabolita attivo di famciclovir e componenti di alcuni altri medicinali).

Chieda consiglio al medico se pensa di essere allergico.

Faccia particolare attenzione con Famvir

- Se ha disturbi renali (o li ha avuti in passato). Il medico può decidere di prescrivere una dose minore di Famvir.
- Se ha qualche disturbo del sistema immunitario.
- Se ha disturbi al fegato.

Se una di queste condizioni La riguarda, si rivolga al medico prima di prendere Famvir.

Bambini e adolescenti (età inferiore ai 18 anni)

Non è consigliato l'uso di Famvir nei bambini e negli adolescenti.

Prevenzione della trasmissione dell'herpes genitale ad altri individui

Se sta assumendo Famvir per il trattamento o la soppressione dell'herpes genitale, o se ha sofferto di herpes genitale in passato, deve continuare ad avere rapporti sessuali protetti, utilizzando il profilattico. Questo è importante per prevenire la trasmissione dell'infezione ad altri individui. Non deve avere rapporti sessuali se ha delle vescicole a livello genitale.

Assunzione di Famvir con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

E' particolarmente importante che informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Raloxifene (usato per prevenire e trattare l'osteoporosi).
- Probenecid (usato per trattare gli alti livelli nel sangue di acido urico associati a gotta, e per aumentare i livelli nel sangue degli antibiotici tipo penicillina), o qualsiasi altro medicinale che possa danneggiare i reni.

Assunzione di Famvir con cibi e bevande

Famvir può essere assunto con o senza cibo.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Se è in stato di gravidanza o pensa di esserlo, informi il medico. Famvir non deve essere usato in gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Il medico discuterà con Lei i rischi potenziali legati all'assunzione di Famvir durante la gravidanza.

Se sta allattando, informi il medico. Famvir non deve essere usato durante l'allattamento se non in caso di assoluta necessità. Il medico discuterà con Lei i possibili rischi legati all'assunzione di Famvir durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Famvir può causare capogiri, sonnolenza o confusione. **Non guidi né usi macchinari** se avverte uno qualsiasi di questi sintomi durante l'assunzione di Famvir.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Famvir

Se il medico Le ha detto che Lei soffre di intolleranza verso alcuni zuccheri, come ad esempio il lattosio, contatti il medico prima di prendere questo medicinale. Le compresse di Famvir 125 mg, 250 mg e 500 mg (specifico per ciascun Paese) contengono lattosio.

3. COME PRENDERE FAMVIR

Prenda sempre Famvir seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose giornaliera e la durata del trattamento dipenderanno dal tipo di infezione virale che Lei ha – vedere sotto. Il medico Le prescriverà la dose corretta.
- Per ottenere i migliori risultati inizi a prendere il medicinale non appena possibile dopo la comparsa dei primi segni e sintomi.
- Eviti di avere contatti sessuali se manifesta sintomi di herpes genitale – anche se ha già iniziato il trattamento con Famvir. Questo in quanto potrebbe trasmettere l’infezione al Suo partner.
- Se ha o ha avuto disturbi renali il medico può decidere di darle una dose minore di Famvir.

Dose per l’Herpes zoster

Se ha un sistema immunitario normale, la dose raccomandata è

- una compressa da 500 mg tre volte al giorno, per sette giorni

Se le Sue difese immunitarie sono ridotte, la dose raccomandata è

- una compressa da 500 mg tre volte al giorno, per dieci giorni.

Dose per l’herpes genitale

La dose dipende dalle condizioni del Suo sistema immunitario, e dallo stadio dell’infezione.

Se ha un sistema immunitario normale, le dosi sono le seguenti:

Per la *prima eruzione*, la dose raccomandata è:

- una compressa da 250 mg tre volte al giorno, per cinque giorni.

Per il *trattamento di ulteriori eruzioni*, la dose raccomandata è:

- una compressa da 125 mg due volte al giorno, per cinque giorni.

Per la *prevenzione di eruzioni future*, la dose raccomandata è:

- una compressa da 250 mg due volte al giorno.

Il medico Le dirà per quanto tempo dovrà continuare a prendere le compresse.

Se le Sue difese immunitarie sono ridotte, le dosi sono le seguenti:

Per il *trattamento dell’eruzione in corso*, la dose raccomandata è:

- una compressa da 500 mg due volte al giorno, per sette giorni.

Per la *prevenzione di eruzioni future*, la dose è:

- una compressa da 500 mg due volte al giorno.

Il medico Le dirà per quanto tempo dovrà continuare a prendere le compresse.

Se prende più Famvir di quanto deve

Se ha preso più compresse di quelle che Le è stato detto di prendere, o se qualcun altro ha preso accidentalmente il Suo medicinale, si rivolga immediatamente al medico o ad un ospedale. Faccia loro vedere la Sua scatola di compresse.

Assumere troppo Famvir può compromettere i reni. In pazienti che hanno già problemi renali, se le dosi non vengono adeguatamente diminuite, ciò può raramente portare a insufficienza renale.

Se dimentica di prendere Famvir

Se dimentica di prendere una dose di Famvir, la deve prendere non appena si ricorda. Poi prenda la dose successiva come previsto. Comunque, non prenda due dosi in un intervallo di tempo inferiore ad 1 ora: in questo caso dovrebbe saltare la dose che ha dimenticato. Inoltre non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di Famvir, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Famvir può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati causati da Famvir sono generalmente di intensità da lieve a moderata.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati sotto è definita usando la seguente convenzione:

- molto comune (si manifestano in più di un paziente su 10)
- comune (si manifestano in 1-10 pazienti su 100)
- non comune (si manifestano in 1-10 pazienti su 1.000)
- raro (si manifestano in 1-10 pazienti su 10.000)
- molto raro (si manifestano in meno di 1 paziente su 10.000)

Effetti indesiderati gravi di Famvir sono:

- **Grave eruzione di vescicole** sulla pelle o sulle membrane mucose di labbra, occhi, bocca, cavità nasali o genitali (questi potrebbero essere segni di una reazione allergica cutanea grave, vedere sotto la frequenza).
- **Ecchimosi senza causa spiegabile**, macchie rossastre o violastre sulla pelle o **sanguinamenti dal naso** (questi potrebbero essere segni di una diminuzione del numero delle piastrine, vedere sotto la frequenza).

Contatti un medico o si rivolga al Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino se si verifica uno di questi effetti indesiderati.

Effetti indesiderati molto comuni

- Mal di testa

Effetti indesiderati comuni

- Sensazione di malessere (nausea)
- Vomito
- Capogiri
- Sonnolenza
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Valori anomali nei test di funzionalità epatica

Effetti indesiderati non comuni

- Confusione
- Gravi reazioni cutanee

Effetti indesiderati rari

- Allucinazioni (vedere o sentire cose che non sono realmente presenti)
- Ingiallimento della pelle e/o degli occhi
- Conta piastrinica bassa

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE FAMVIR

- Tenere Famvir fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

- Non usi Famvir dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- [Completare con i dati nazionali].
- Non usi Famvir se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Famvir

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Famvir e contenuto della confezione

Compresse rivestite con film

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

[Completare con i dati nazionali]