

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Oostenrijk	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Denemarken	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Denemarken	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	Oravir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	Oravir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Duitsland	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Filmomhulde tableten	Oraal gebruik
Duitsland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Duitsland	Famciclovir-Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	Filmomhulde tableten	Oraal gebruik
Duitsland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Duitsland	Famciclovir-Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	Filmomhulde tableten	Oraal gebruik
Duitsland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Duitsland	Famciclovir-SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	Filmomhulde tableten	Oraal gebruik
Duitsland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Duitsland	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Filmomhulde tableten	Oraal gebruik
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Griekenland	Famvir	125 mg	Filmomhulde tableten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Griekenland	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Griekenland	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hongarije	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hongarije	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Denemarken	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Denemarken	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	750 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italië	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italië	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italië	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italië	Famciclovir Sandoz	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italië	Famciclovir Sandoz	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Italië	Sandoz S.p.A Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italië	Famciclovir Sandoz	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Nederland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nederland	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nederland	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nederland	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanje	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanje	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanje	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanje	Famvir	750 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Zweden	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Zweden	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Zweden	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	125 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	250 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	500 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Famvir	750 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER,
OPGESTELD DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN FAMVIR EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Famvir (famciclovir) werd opgenomen in de lijst van producten voor harmonisering van de samenvatting van de productkenmerken (SPC). Er werd een verwijzingsprocedure gestart om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken vast te stellen en deze voor heel Europa te harmoniseren. De verwijzingsprocedure betrof alle sterkten (125 mg, 250 mg, 500 mg en 750 mg) en vergunningen.

Famciclovir is de orale pro-drug van het antivirale nucleoside-analoon penciclovir, dat werkzaam is tegen de herpes simplexvirussen type 1 (HSV-1) en type 2 (HSV-2) en het varicella zostervirus (VZV).

Na orale toediening ondergaat famciclovir een uitgebreid first-pass metabolisme en wordt omgezet in penciclovir. De absolute biologische beschikbaarheid van penciclovir na toediening van famciclovir is 77%.

Penciclovir wordt in geïnfecteerde cellen via viraal thymidinekinase snel omgezet in penciclovirmonofosfaat, dat op zijn beurt door cellulaire kinasen weer wordt omgezet in penciclovirtrifosfaat. Penciclovirtrifosfaat lijkt op deoxyguanosinetrifosfaat (dGTP), een bestanddeel van DNA. In plaats van dGTP neemt het virale DNA-polymerase het nucleoside-analoon penciclovirtrifosfaat op in de groeiende virale DNA-keten, wat leidt tot afsluiting van de virale DNA-keten en stopzetting van de virale replicatie. Penciclovir werkt dus virustatisch. De maximale plasmaconcentratie van penciclovir wordt binnen 1 uur na toediening bereikt.

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

In de samenvattingen van de productkenmerken van de verschillende lidstaten werd een aantal indicaties voor Famvir vermeld.

Na bestudering van de beschikbare gegevens en de huidige wetenschappelijke inzichten, stelt het CHMP de volgende geharmoniseerde indicaties voor:

Infecties met het varicella zostervirus (VZV) – herpes zoster

Famvir is geïndiceerd voor:

- behandeling van herpes **zoster** en herpes zoster **ophthalmicus** bij **immuuncompetente** volwassenen (zie rubriek 4.4)
- behandeling van herpes zoster bij **immuungecompromitteerde** volwassenen (zie rubriek 4.4)

Infecties met het herpes simplexvirus (HSV) – genitale herpes

Famvir is geïndiceerd voor:

- behandeling van eerste en recidiverende episodes van genitale herpes bij **immuuncompetente** volwassenen
- behandeling van **recidiverende** episodes van genitale herpes bij **immuungecompromitteerde** volwassenen
- suppressie van **recidiverende** genitale herpes bij **immuuncompetente** en **immuungecompromitteerde** volwassenen

Er is geen klinisch onderzoek verricht bij patiënten met HSV-infectie die immuungecompromitteerd waren door andere oorzaken dan hiv¹-infectie (zie rubriek 5.1).

Hieronder wordt een overzicht van de discussies per indicatie weergegeven.

a) HERPES ZOSTER BIJ IMMUUNCOMPETENTE EN IMMUUNGECOMPROMITTEERDE VOLWASSENEN

De centrale studies 007 en 008 vormden de basis van de oorspronkelijke registratiedossiers. Studie 007 was een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, actief gecontroleerd onderzoek. Studie 008

¹ hiv: humaan immunodeficiëntievirus

was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In beide onderzoeken werden immuuncompetente patiënten met ongecompliceerde herpes zoster opgenomen. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was in beide studies de tijd tot volledige korstvorming van de laesies in het primair aangedane dermatoom in de intent-to-treatpopulatie (ITT). De secundaire eindpunten waren onder andere de tijd tot het verdwijnen van zowel blaasjes als zweren en korstjes, de duur van de virale verspreiding, tijd tot verdwijnen van de acute pijn en de duur van postherpetische neuralgie (PHN).

In studie 008 werden statistisch significante verschillen aangetoond tussen famciclovir 750 mg driemaal daags en placebo op de primaire en verscheidene secundaire eindpunten. De keuze van placebo als comparator werd echter aanvechtbaar geacht, gezien de beschikbaarheid van een actieve comparator, namelijk aciclovir. Het CHMP onderschreef dat famciclovir de tijd tot het verdwijnen van de huidafwijkingen bij herpes zoster significant verkortte. Bij de acute behandeling van herpes zoster met famciclovir 750 mg driemaal daags was de tijd tot volledige korstvorming korter dan bij placebo en zowel met 750 mg als 500 mg driemaal daags werd de tijd tot het verdwijnen van de blaasjes en zweren verkort. Het CHMP signaleerde een aantal tekortkomingen in de opzet van studie 007. Voor de belangrijkste uitkomsten werd geen superioriteit aangetoond en het was niet mogelijk om conclusies te trekken over non-inferioriteit uit statistisch niet verschillende uitkomsten. De gegevens werden echter als ondersteunend beschouwd.

Studie 086 was een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, actief gecontroleerd, in meerdere centra uitgevoerd ('multicentre') onderzoek. In het onderzoek werden patiënten opgenomen met een ongecompliceerde herpes zosterinfectie die immuungecompromitteerd waren door een beenmerg- of orgaantransplantatie of door oncologische behandeling.

De primaire parameter voor werkzaamheid was het percentage patiënten met nieuwe laesies tijdens het gebruik van studiemedicatie. De secundaire werkzaamheidsparameters waren onder andere de tijd tot volledige korstvorming van de laesies, tijd tot volledige genezing, beoordeling van de pijn en de virusverspreiding. Famciclovir was werkzaam bij de behandeling van herpes zoster bij immuungecompromitteerde patiënten. De preventieve werking op het ontstaan van nieuwe laesies was gelijkwaardig aan die van aciclovir. Voor geen van de werkzaamheidsparameters werden significante verschillen tussen de twee behandelgroepen gevonden.

Verder leidde de lagere doseringsfrequentie van famciclovir tot een betere acceptatie door de patiënten. Opgemerkt werd echter dat, hoewel de uitkomsten van de secundaire eindpunten niet wezen op verschillen, de onderzoeksopzet niet geschikt was voor het aantonen van non-inferioriteit.

Op grond van de beschikbare gegevens besloot het CHMP tot aanbeveling van de indicatie behandeling van herpes zoster bij immuuncompetente en immuungecompromitteerde patiënten.

b) HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS BIJ IMMUUNCOMPETENTE VOLWASSENEN

Studie 098 was een multicentre, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek waarin famciclovir 500 mg driemaal daags werd vergeleken met aciclovir 800 mg vijfmaal daags. In het onderzoek werden patiënten met gelokaliseerde herpes zosterinfectie van de oogtak van de nervus trigeminus opgenomen. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage patiënten dat tijdens het onderzoek oogafwijkingen kreeg (behandelfase van 7 dagen en een follow-up van 6 maanden).

Het percentage patiënten met oogafwijkingen tijdens het onderzoek was onder famciclovir- en aciclovirgebruikers gelijk. Het percentage patiënten met ernstige oogafwijkingen was ook in beide groepen gelijk. Het percentage patiënten bij wie tijdens het onderzoek de gezichtsscherpte verminderde, was bij de aciclovirgebruikers tweemaal zo hoog als bij de famciclovirgebruikers. Op de primaire of secundaire eindpunten voor de werkzaamheid werden geen significante verschillen waargenomen. Het CHMP onderschreef dat beide geneesmiddelen vermindering van het aantal complicaties van herpes zoster ophtalmicus geven; de mate waarin blijft echter onduidelijk. Op dat moment werd de therapeutische waarde van aciclovir algemeen onderkend en aciclovir was de standaardbehandeling voor vermindering van oogcomplicaties bij herpes zoster ophtalmicus. Het onderzoek omvatte daarom geen placebo-arm, waardoor opmerkingen over de absolute werkzaamheid van antivirale middelen bij de preventie van oogcomplicaties niet erg steekhoudend lijken. In vergelijking met rapportage over patiënten die niet of met placebo behandeld worden, lijkt famciclovir de ernstige oogcomplicaties van herpes zoster te verminderen.

Het CHMP was van mening dat de indicatie behandeling van herpes zoster opthalmicus bij immuuncompetente patiënten ondersteund werd door de beschikbare gegevens.

c) GENITALE HERPES, EERSTE EN RECIDIVERENDE EPISODES BIJ IMMUUNCOMPETENTE VOLWASSENEN EN RECIDIVERENDE EPISODES BIJ IMMUUNGECOMPROMITTEERDE VOLWASSENEN

De studies 004, 011 en 040 waren gerandomiseerde, multicentre onderzoeken. Aciclovir werd gebruikt als comparator en het primaire eindpunt was de tijd tot het verdwijnen van de virale verspreiding. De studies 035 en 036 waren gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentre onderzoeken, opgezet voor vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van 3 doses famciclovir (125 mg, 250 mg, 500 mg) met die van placebo bij de acute behandeling van een recidiefepisode van genitale herpes. De patiënten die in het onderzoek waren opgenomen, hadden laesies in de genitaalstreek. In deze studies werd aangetoond dat famciclovir bij de behandeling van terugkerende genitale herpes significant beter werkzaam was dan placebo. De keuze voor placebocontrole in beide studies was echter aanvechtbaar. De centrale studies werden verricht met famciclovir in verschillende doseringsarmen.

Studie 083 werd gepresenteerd om de werkzaamheid bij immuungecompromitteerde patiënten met herpes simplex virusinfecties aan te tonen. De studie was een gerandomiseerd, aciclovirgecontroleerd, dubbelblind, dubbeldummy, multicentre onderzoek waarin famciclovir werd vergeleken met aciclovir bij de klinisch geïnitieerde, episodische behandeling van recidiverende herpes simplex virusinfecties van huid en slijmvliezen bij hiv-geïnfecteerde patiënten. Voor de beoordeling van het behandelings-effect, de primaire werkzaamheidsparameter, werden de betrouwbaarheidsintervallen voor het procentuele verschil (famciclovir minus aciclovir) gebruikt. Famciclovir werd beschouwd als gelijkwaardig aan aciclovir als de bovengrens van het tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval minder was dan 15%. De secundaire variabelen waren onder andere het percentage patiënten dat tijdens de studieperiode (met inbegrip van de tijd dat geen studiemedicatie werd gebruikt) nieuwe laesies ontwikkelde, de tijd tot volledige genezing, de tijd tot het verdwijnen van virusverspreiding en de tijd tot het verdwijnen van de pijn. In studie 083 werd aangetoond dat famciclovir even werkzaam was als aciclovir bij de behandeling van herpes simplex bij hiv-positieve patiënten.

Het CHMP was van mening dat de indicaties behandeling van eerste en recidiverende episodes van genitale herpes bij immuuncompetente patiënten en behandeling van recidiverende episodes van genitale herpes bij immuungecompromitteerde patiënten ondersteund werden door de beschikbare gegevens.

d) SUPPRESSIE VAN RECIDIVERENDE GENITALE HERPES BIJ IMMUUNCOMPETENTE EN IMMUUNGECOMPROMITTEERDE VOLWASSENEN

Als ondersteuning van de therapeutische waarde van famciclovir bij de suppressieve behandeling van genitale herpes, presenteerde men een dosisbepalingsstudie (studie 024) en twee centrale studies (033 en 049) bij immuuncompetente patiënten en een dosisbepalingsstudie (studie 102) bij immuungecompromitteerde patiënten. Alle onderzoeken naar de suppressieve werking bij genitale herpes waren placebogecontroleerd. De centrale studies 033 en 049 bij immuuncompetente patiënten waren gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. De patiënten die voldeden aan de criteria voor opname in het onderzoek, werden willekeurig ingedeeld in groepen die 52 weken lang famciclovir (125 mg driemaal daags, 250 mg tweemaal daags of 250 mg driemaal daags) of placebo kregen. De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten die in aanmerking kwamen voor suppressietherapie. De uitkomsten van de studies 033 en 049 toonden aan dat famciclovir een significante suppressieve werking heeft bij recidiverende genitale herpes.

Studie 024 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de tijd tot het eerste recidief. De resultaten toonden aan dat beide tweemaal daagse toedieningsschema's (125 mg en 250 mg) beter werkzaam zijn dan placebo. Uit de meeste analyses bleek dat alleen famciclovir 250 mg tweemaal daags significant betere resultaten geeft dan placebo.

Studie 102 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, cross-over onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van oraal famciclovir bij de suppressie van symptomatische en asymptomatische, recidiverende genitale herpes bij hiv-geïnfecteerde patiënten. De deelnemers

werden willekeurig ingedeeld in groepen die 8 weken lang tweemaal daags famciclovir 500 mg of placebo kregen, gevolgd door een wash-outperiode van 7 dagen en daarna een tweede periode van acht weken waarin de patiënten het andere behandelprogramma volgden. De primaire werkzaamheidsparameter was het aantal (%) dagen van virusverspreiding van de anogenitaalstreek. De belangrijkste secundaire werkzaamheidsparameters waren het aantal (%) dagen van virusverspreiding van alle locaties en het aantal (%) dagen van locatiespecifieke virusverspreiding tijdens elke behandelperiode.

Alle patiënten die ten minste een begin maakten met de studiemedicatie in periode 1, werden opgenomen in de ITT (intent-to-treat) populatie. In het onderzoek werden 48 patiënten opgenomen en behandeld. Slechts 27 van deze patiënten voltooiden het onderzoek. In periode 1 werden 14 patiënten en in periode 2 werden 7 patiënten uit het onderzoek genomen. Het moment van studiebeëindiging was in beide behandelgroepen gelijk. De studieduur werd te kort gevonden voor een betrouwbare beoordeling van de preventieve werkzaamheid van famciclovir. Opgemerkt werd echter dat het aantal placebogebruikers met virusverspreiding van de anogenitaalstreek in periode 1 ongeveer 4 maal hoger was dan het aantal famciclovirgebruikers met anogenitale verspreiding; de verschillen tussen de behandelgroepen in percentages patiënten met virusverspreiding waren statistisch significant, zowel in periode 1 als in de cross-over analyses.

Het CHMP merkte op dat er geen vergelijkend onderzoek met aciclovir was verricht. Het Comité was echter van mening dat de indicatie suppressie van recidiverende genitale herpes bij immuuncompetente en immuungecompromitteerde volwassenen ondersteund werd door de beschikbare gegevens.

Rubriek 4.2: Dosering en wijze van toediening

HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER BIJ IMMUUNCOMPETENTE VOLWASSENEN

In een aantal klinische studies werden verschillende doses en doseringsschema's (tweemaal daags, driemaal daags) onderzocht. Op grond van de beschikbare gegevens was het CHMP van mening dat 500 mg driemaal daags op de onderzochte eindpunten effectiever is dan 250 mg driemaal daags. 750 mg driemaal daags bleek geen voordelen te hebben boven 500 mg driemaal daags. Het CHMP adviseert voor deze indicatie een dosis van 500 mg driemaal daags gedurende 7 dagen.

HERPES ZOSTER BIJ IMMUUNGECOMPROMITTEERDE VOLWASSENEN

In studie 086 werden immuungecompromitteerde patiënten met herpes zoster 10 dagen lang behandeld met 500 mg famciclovir driemaal daags of 800 mg aciclovir driemaal daags. De dosis famciclovir van 500 mg driemaal daags werd gekozen omdat het de hoogste goedgekeurde dosis is voor herpes zoster bij immuuncompetente patiënten. De behandelduur van 10 dagen werd gekozen om de werkzaamheid in deze 'at risk' populatie te optimaliseren. Het CHMP was van mening dat de studie, ingediend als ondersteuning voor deze indicatie (086), op verschillende punten tekort schoot (de relevantie van het eindpunt "vorming van nieuwe laesies tijdens medicatie" was aanvechtbaar, de studie was niet speciaal opgezet voor vergelijking van secundaire eindpunten), maar uit de gegevens bleek dat de werkzaamheid van famciclovir vergelijkbaar was met die van 5 x 800 mg aciclovir per dag. De voorgestelde dosering (500 mg tweemaal daags) is ook in lijn met de huidige aanbevelingen en met de samenvatting van de productkenmerken in de overgrote meerderheid van de lidstaten.

HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS BIJ IMMUUNCOMPETENTE VOLWASSENEN

In studie 098 bleek famciclovir 500 mg driemaal daags non-inferieur te zijn aan aciclovir 5 x 800 mg per dag. Deze dosering is ook in lijn met de huidige aanbevelingen uit de literatuur (*Dworkin RH et al, Clin. Inf. Dis.* 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Tussen de lidstaten bestaan geen verschillen in de aanbevolen doseringsschema's. Het CHMP was van mening dat studie 098 aanvaardbaar was op het gebied van studieopzet en uitkomsten. De

voorgestelde dosering van driemaal daags 500 mg famciclovir gedurende 7 dagen kon worden goedgekeurd.

GENITALE HERPES

IMMUUNCOMPETENTE VOLWASSENEN

INITIËLE (EERSTE) EPISODE

In centrale studies (004, 011, 040) werden verscheidene doses onderzocht. In deze drie studies werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen alle famciclovirgroepen en de aciclovirgroep op de primaire eindpunten voor de werkzaamheid. In studie 004 was 750 mg famciclovir driemaal daags op de primaire eindpunten voor de werkzaamheid niet superieur aan 250 mg of 500 mg famciclovir driemaal daags; deze dosering werd niet opgenomen in de daaropvolgende studies. In de 125 mg famciclovirgroep was de werkzaamheid op bepaalde eindpunten minder dan in de groepen met een hogere dosering, die in de twee onderzoeken consistent was. Famciclovir 125 mg leek ook inferieur aan de hogere doses bij primaire patiënten die nieuwe laesies kregen na het begin van de antivirale behandeling. Omdat de eerste episode bij primaire patiënten bijna altijd ernstiger verloopt dan recidiefepisodes (*Sacks* 1995), werd verondersteld dat een beginidosis van 125 mg famciclovir minder werkzaam is dan een hogere dosis. Er werden geen verschillen in de eindpunten voor de werkzaamheid geconstateerd tussen de groepen met 250 mg en 500 mg famciclovir. Alle doses famciclovir werden goed verdragen en er waren geen verschillen in de aard of de frequentie van bijwerkingen tussen de verschillende doseringen famciclovir. Daarom werd 250 mg famciclovir gekozen als de laagste werkzame dosis voor de behandeling van een eerste episode van genitale herpes.

EPISODISCHE BEHANDELING VAN RECIDIVERENDE HERPES EN SUPPRESSIE VAN RECIDIVERENDE HERPES

Er werden geen verschillen tussen de lidstaten op het gebied van episodische behandeling gevonden; 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen werd daarom beschouwd als aanvaardbare dosering voor deze indicatie.

Voor suppressie is de dosering van 250 mg tweemaal daags in overeenstemming met de huidige richtsnoeren. In de twee centrale studies werden drie doseringen onderzocht: 125 mg driemaal daags, 250 mg tweemaal daags en 500 mg driemaal daags. Alle doseringen waren superieur aan placebo op de twee primaire eindpunten en deze werden beschouwd als relevant. Opgemerkt werd, dat in de studies 033 en 049 geen dosis-responsrelatie was waargenomen.

Het CHMP merkte op dat de aanbevolen dagelijkse dosering voor episodische behandeling van recidiverende genitale herpes (125 mg tweemaal daags) bij immuuncompetente patiënten lager is dan de aanbevolen dosering voor suppressie (250 mg tweemaal daags). De voor episodische behandeling en suppressie van recidiverende genitale herpes bij immuuncompetente patiënten geselecteerde doseringen waren vastgesteld in placebogecontroleerde replicatiestudies met een aantal doseringen. In de studies 035 en 036 werden drie doses onderzocht (125 mg, 250 mg en 500 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen) voor episodische behandeling van recidiverende genitale herpes bij immuuncompetente patiënten. Alle drie doseringen waren significant superieur ten opzichte van placebo op het gebied van tijd tot genezing van de laesies, verdwijnen van de symptomen en de tijd tot het verdwijnen van virusverspreiding. Tussen de drie behandelgroepen werden geen verschillen in werkzaamheid waargenomen. Er waren ook geen verschillen in de aard, frequentie of ernst van de bijwerkingen tussen de drie behandelgroepen of de placebogroep. Daarom werd 125 mg tweemaal daags aangewezen als de laagste werkzame dosis.

Het doseringsschema voor suppressie van recidiverende genitale herpes bij immuuncompetente patiënten werd ook in drie onderzoeken bestudeerd. In een onderzoek naar het dosisbereik (024) werd waargenomen dat 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags beide beter werkzaam zijn dan placebo. De dosering van 250 mg tweemaal daags had echter het grootste effect op de suppressie in de analyse van tijd tot het eerste, klinisch bevestigde recidief van genitale herpes.

Hoewel het tegenstrijdig lijkt dat de aanbevolen dosering voor suppressie van recidief genitale herpes hoger is dan de dosering die gebruikt wordt voor de behandeling van een actief recidief, was het belangrijkste eindpunt de tijd tot klinisch bevestigde recidivering. Op dit eindpunt was de dosis van 250 mg tweemaal daags superieur ten opzichte van 125 mg tweemaal daags.

In de centrale studies 033 en 049 werd naast 125 mg driemaal daags en 250 mg driemaal daags een dosering van 250 mg tweemaal daags beoordeeld. Alle doseringsschema's waren beter werkzaam dan placebo en vergelijkbaar voor de eindpunten tijd tot het eerste, klinisch bevestigde recidief en percentage patiënten zonder virologisch bevestigde laesies na 6 maanden.

Op grond van de resultaten uit deze drie studies werd 250 mg tweemaal daags geselecteerd als dosering voor suppressie van genitale herpes omdat deze dosering beter werkzaam was dan 250 mg eenmaal daags en 125 mg tweemaal daags in studie 024, de werkzaamheid in alle drie studies bewezen was en er in de studies 033 en 049 geen duidelijk voordeel van de driemaal daagse doseringsschema's aantoonbaar was.

Het CHMP was van mening dat de werkzaamheid en veiligheid van de volgende gekozen doseringen ondersteund worden door de beschikbare gegevens: 125 mg tweemaal daags voor de behandeling van recidiefepisodes en 250 mg tweemaal daags voor suppressieve behandeling van genitale herpes.

IMMUUNGECOMPROMITTEERDE VOLWASSENEN

EPISODISCHE BEHANDELING VAN RECIDIVERENDE HERPES

Famvir is geïndiceerd voor de episodische behandeling van recidiverende herpes simplexinfectie (HSV) bij hiv-geïnfecteerde patiënten. Het doseringsschema is 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen. Daarom onderschreef het CHMP de restrictie voor recidiverende genitale herpes simplexinfecties bij hiv-geïnfecteerde patiënten die voortkomt uit de resultaten van de betreffende studie (083).

Een samenvatting van de gecombineerde studies 102 en 195 toont de voordelen aan van famciclovir bij suppressie van HSV-recidieven bij immuuncompetente patiënten en hiv-geïnfecteerde patiënten. In studie 102 bleef 83% van de hiv-geïnfecteerde patiënten met famciclovir vrij van recidief en slechts 42% van de patiënten met placebo. In de 4 maanden van studie 195 bleef 90% van de hiv-geïnfecteerde patiënten vrij van klinisch bevestigde recidieven. De uitkomsten van beide studies zijn vergelijkbaar met de bevindingen van Mertz, *et al* 1997 over immuuncompetente patiënten in een 4 maanden durend onderzoek waarin 90% van de patiënten met famciclovir vrij van virologisch bevestigde herpes bleef, tegen 48% van de placebopatiënten. Hoewel de studies 102 en 195 klein zijn en een smalle patiëntengroep omvatten, waren de uitkomsten voor suppressie van recidivering consistent en betroffen ze zowel patiënten met meer als met minder dan 200 CH4+-cellen/mm³. De duur van de behandelperiode bedroeg slechts 8 weken. Hoewel studie 195 niet-gecontroleerd was, leverde het onderzoek wel enig ondersteunend bewijs voor de suppressieve werkzaamheid, ook op andere eindpunten (virologische en klinische recidivering).

Hoewel de centrale studie voor deze indicatie/groep (083) enkele tekortkomingen had waardoor een betrouwbare uitspraak over non-inferioriteit van de dosering 500 mg famciclovir tweemaal daags ten opzichte van 5 x 400 mg aciclovir niet goed mogelijk is, bleek dit doseringsschema goedgekeurd te zijn in de meeste Europese lidstaten. In een artikel van Strick, *et al* 2006 werden de voordelen van suppressieve ten opzichte van episodische behandeling van herpes simplex virusinfecties bij hiv-geïnfecteerde patiënten besproken. Uit de discussie werd geconcludeerd dat famciclovir 500 mg tweemaal daags werkzaam en veilig is bij suppressie van recidiverende HSV-infecties bij hiv-geïnfecteerde patiënten. Het CHMP adviseerde daarom de goedkeuring van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen als dosering voor deze indicatie.

SUPPRESSIE VAN RECIDIVERENDE HERPES

500 mg tweemaal daags is in een aantal richtsnoeren het aanbevolen doseringsschema; er werden geen andere doseringsschema's bestudeerd. In studie 102 werd een vergelijking gemaakt tussen famciclovir 500 mg tweemaal daags en placebo. De goedgekeurde dagelijkse dosering voor zowel episodische als suppressieve behandeling van recidiverende genitale herpes bij hiv-geïnfecteerde patiënten is 500 mg tweemaal daags. De aanbevolen dosering voor de behandeling van hiv-geïnfecteerde patiënten is

hoger dan de aanbevolen dosering voor immunocompetente patiënten omdat uit klinische ervaring en de algemene praktijk blijkt dat bij hiv-geïnfecteerde patiënten hogere doseringen nodig zijn voor afdoende suppressie. Bovendien was famciclovir 500 mg tweemaal daags bij klinisch onderzoek in deze patiëntengroep werkzaam en veilig en werd het goed verdragen. De dosering werd goedgekeurd door het CHMP.

Bijzondere populaties

De aanbevolen doseringsschema's voor patiënten met nier- en leverinsufficiëntie, dialysepatiënten en ouderen werden goedgekeurd door het CHMP.

Famvir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder 18 jaar omdat er voor deze groepen geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beschikbaar zijn.

Overwegingen bij de dosering van 750 mg

Het CHMP nam nota van de aanbevolen doseringen voor de verschillende indicaties hierboven. De hoogste aanbevolen dosis is, op grond van de ingediende gegevens, 500 mg famciclovir. De tabletten met een sterkte van 750 mg worden beschouwd als verouderd. Het CHMP beveelt daarom de betrokken lidstaten aan om deze sterkte in te trekken. Op dit moment is de tablet van 750 mg binnen de EER alleen goedgekeurd in Ierland, het Verenigd Koninkrijk en Spanje.

Rubriek 4.3: Contra-indicaties

Deze rubriek werd gewijzigd. De niet bestudeerde patiëntenpopulaties werden verwijderd omdat deze vermeld moeten worden in rubriek 4.4. Famvir mag niet worden gebruikt bij overgevoeligheid voor de werkzame stof, een of meer van de hulpstoffen of penciclovir.

Rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Deze rubriek werd aangevuld met het gebruik in bijzondere populaties, dat in de vorige versie van de SPC vermeld werd in rubriek 4.3. Bovendien werd een waarschuwing opgenomen dat, hoewel de frequentie van virusverspreiding verminderd wordt door het gebruik van een antiviraal middel, de kans op overdracht theoretisch aanwezig blijft, zodat de patiënten het advies moeten krijgen om seksueel contact te vermijden. Een recente publicatie door *Money B et al* ondersteunt de opname van deze waarschuwing. De waarschuwing werd goedgekeurd door het CHMP.

Rubriek 4.5: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen. In vivo wordt famciclovir echter snel omgezet in penciclovir, dat voornamelijk via de nieren wordt geëlimineerd. Probenecid, een bekende remmer van het transportsysteem voor organische zuren, of geneesmiddelen die in grote mate worden geëlimineerd via actieve tubulaire secretie in de nieren, kunnen de renale eliminatie van penciclovir beïnvloeden door remming of competitie in de niertubuli. De literatuur bevat aanwijzingen dat probenecid invloed heeft op de eliminatie van stoffen die structureel verwant zijn aan penciclovir. Daarom kan een interactie van famciclovir/penciclovir met probenecid niet worden uitgesloten. Naar analogie met bovenstaande rapportages werd verondersteld, dat probenecid de AUC van penciclovir met ongeveer 50% kan verhogen. Het CHMP was van mening dat patiënten die gelijktijdig behandeld worden met 500 mg famciclovir driemaal daags en probenecid, gecontroleerd moeten worden op verschijnselen van toxiciteit. Ook werd besloten dat verlaging van de dosering tot 250 mg driemaal daags de beste handelwijze is bij significante toxiciteit. De tekst in de SPC werd dienovereenkomstig aangepast.

Deze rubriek werd ook aangevuld met geneesmiddelinteracties door aldehydeoxidase. De omzetting *in vivo* van famciclovir naar penciclovir verloopt in twee stappen: de deacetylering van famciclovir tot 6-deoxypenciclovir en de oxidering van 6-desoxypenciclovir tot penciclovir. De deacetylering wordt gekatalyseerd door het enzym aldehydeoxidase. Kortgeleden werden twee artikelen gepubliceerd over onderzoek naar de remming van menselijk aldehyde-oxidase *in vitro* (Obach 2004; Obach, et al 2004). In deze artikelen werd raloxifeen geïdentificeerd als de krachtigste remmer.

Rubriek 4.6: Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Deze rubriek werd gewijzigd in lijn met de informatie in rubriek 5.3, met name op het gebied van de mannelijke vruchtbaarheid. In onderzoeken wordt geen effect waargenomen op het aantal zaadcellen of de concentratie van zaadcellen, waaruit blijkt dat de testiculaire toxiciteit die bij proefdieren werd gevonden, niet aantoonbaar is bij patiënten. In tegenstelling tot de gegevens uit toxicologisch onderzoek, waarin famciclovir testiculaire toxiciteit veroorzaakte bij ratten, muizen en honden bij doses van ten minste 150 mg/kg, tonen deze klinische studies duidelijk aan dat famciclovir bij therapeutische doseringen van 250 mg tweemaal daags (ongeveer 6 mg/kg) geen invloed heeft op de menselijke spermatogenese of de kwaliteit van het sperma. Bovendien werd langdurige behandeling met famciclovir in een dosering van 250 mg tweemaal daags gedurende 52 weken goed verdragen door mannen met recidiverende genitale herpes en was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van placebo.

Na langdurige behandeling met 250 mg famciclovir tweemaal daags werden geen consistente veranderingen waargenomen op de verschillende spermaparameters. Het optreden van veranderingen in de mannelijke vruchtbaarheid bij kortdurende behandeling met hoge doseringen famciclovir (bijvoorbeeld 500 mg driemaal daags) kan echter niet worden uitgesloten. Rubriek 4.6 werd dienovereenkomstig aangepast.

Rubriek 4.7: Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van famciclovir op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last krijgen van bepaalde bijwerkingen wordt echter geadviseerd om autorijden en het bedienen van machines te vermijden.

Rubriek 4.8: Bijwerkingen

De lijst met bijwerkingen en de frequenties ervan werd aangepast op grond van een geïntegreerde veiligheidsbeoordeling van de bijwerkingen die in klinisch onderzoek en postmarketing surveillance werden waargenomen.

Rubriek 5.1: Farmacodynamische eigenschappen

De huidige gegevens over virale resistentie tegen famciclovir werden opnieuw beoordeeld en weergegeven in deze rubriek. Er zijn geen aanwijzingen voor een toename van resistentie, ondanks het sterk toenemende gebruik van antivirale middelen. De verklaring hiervoor is tweeledig: het herpes simplexvirus kan een levenslange latente infectie veroorzaken en bij de overgrote meerderheid van de tot nu toe bestudeerde, resistente HSV-isolaten werd geconstateerd dat de pathogeniteit van het virus lager is dan die van het wild virus. Deze rubriek van de samenvatting van de productkenmerken werd aangepast in lijn met de huidige kennis over virale resistentie.

Rubriek 5.2: Farmacokinetische eigenschappen

Deze rubriek werd herzien, met name op het gebied van bijzondere populaties zoals ouderen. Uit vergelijkingen tussen verschillende studies is gebleken dat na orale toediening van famciclovir bij oudere vrijwilligers (65-79 jaar), de gemiddelde penciclovir AUC ongeveer 30% hoger en de renale klaring van penciclovir ongeveer 20% lager is dan bij jongere vrijwilligers. Dit verschil kan gedeeltelijk worden verklaard door verschillen in nierfunctie tussen de leeftijdsgroepen. Aanpassing van de dosis op grond van leeftijd wordt niet aangeraden, tenzij de nierfunctie verminderd is.

Rubriek 5.3: Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

De vermelding over de reversibiliteit van de degeneratieve afwijkingen van het testisepitheel werd aangepast. De vermelding dat de testisafwijkingen grotendeels reversibel zijn, wordt ondersteund door

gegevens uit chronische toxiciteitsstudies, waarin deze afwijkingen na een herstelperiode van 12 weken grotendeels en na een kortere herstelperiode gedeeltelijk verdwenen blijken te zijn.

Het CHMP vond het antwoord van de vergunninghouder niet geheel bevredigend. Het voorstel van de vergunninghouder voor gerichte controle op maligniteiten en vermelding daarvan in toekomstige periodieke veiligheidsrapportages werd echter door het CHMP aangenomen.

Bijsluiter

De bijsluiter werd herzien overeenkomstig de harmonisering van de samenvatting van de productkenmerken.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Na bestudering van het voorstel en de antwoorden van de vergunninghouder en na bespreking ervan in het Comité, heeft het CHMP concluderend geadviseerd tot goedkeuring van de geharmoniseerde productinformatie voor de verschillende formuleringen van Famvir en aanverwante namen, rekening houdend met de farmaceutische vormen.

De harmonisering betreft in het bijzonder de indicaties en de daarbij behorende aanbevelingen voor dosering. De verplichtingen die de vergunninghouder op zich nam, werden goedgekeurd. Op grond van het bovenstaande is het CHMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Famvir gunstig is en dat de geharmoniseerde productinformatie goedgekeurd kan worden.

Overwegende dat

- harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter het doel van de verwijzingsprocedure was;

- de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijlage zoals voorgesteld door de vergunninghouder, beoordeeld zijn aan de hand van de ingediende documentatie en de wetenschappelijke discussie in het Comité;

adviseert het CHMP tot wijziging van de handelsvergunningen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Famvir en aanverwante namen (zie bijlage I). Het CHMP adviseert intrekking van de vergunning voor 750 mg filmomhulde tabletten van Famvir en aanverwante namen.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 125 mg filmomhulde tabletten

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Zie rubriek 6.1 voor een volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Infecties met het Varicella zoster Virus (VZV) – herpes zoster

Famvir is geïndiceerd voor

- de behandeling van herpes zoster en zoster ophtalmicus bij immunocompetente volwassenen (zie rubriek 4.4)
- de behandeling van herpes zoster bij immunodeficiënte volwassenen (zie rubriek 4.4)

Infecties met het Herpes simplex virus (HSV) – genitale herpes

Famvir is geïndiceerd voor

- de behandeling van de eerste episode en recidieven van genitale herpes bij immunocompetente volwassenen
- de behandeling van terugkerende episodes van genitale herpes bij immunodeficiënte volwassenen
- de onderdrukking van recidiverende genitale herpes bij immunocompetente en immunodeficiënte volwassenen.

Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten geïnfecteerd met HSV met immunodeficiëntie door andere oorzaken dan HIV-infectie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Herpes zoster bij immunocompetente volwassenen

500 mg driemaal per dag gedurende 7 dagen.

De behandeling moet zo snel mogelijk na de diagnose van herpes zoster worden opgestart.

Herpes zoster bij volwassenen met immunodeficiëntie

500 mg driemaal per dag gedurende 10 dagen.

De behandeling moet zo snel mogelijk na de diagnose van herpes zoster worden opgestart.

Genitale herpes bij immunocompetente volwassenen

De eerste episode van genitale herpes: 250 mg driemaal per dag gedurende 5 dagen. Het is aanbevolen om zo snel mogelijk na de diagnose van de eerste episode van genitale herpes te starten met de behandeling.

Episodische behandeling van recidiverende genitale herpes: 125 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen. Het is aanbevolen om zo snel mogelijk na het optreden van prodromale symptomen (bijv. tintelend gevoel, jeuk, brandende pijn) of van lesies te starten met de behandeling.

Recidiverende genitale herpes bij immunodeficiënte volwassenen

Episodische behandeling van recidiverende genitale herpes: 500 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen. Het is aanbevolen om zo snel mogelijk na het optreden van prodromale symptomen (bijv. tintelend gevoel, jeuk, brandende pijn) of van lesies te starten met de behandeling.

Onderdrukking van recidiverende genitale herpes bij immunocompetente volwassenen

250 mg tweemaal per dag. Onderdrukkingstherapie moet na maximaal 12 maanden ononderbroken antivirale therapie worden gestopt om de frequentie en de ernst van recidieven te herevalueren. De minimale periode voor de herevaluatie moet 2 recidieven omvatten. Patiënten die nog steeds een significante aandoening hebben, kunnen de onderdrukkingstherapie opnieuw starten.

Onderdrukking van recidiverende genitale herpes bij immunodeficiënte volwassenen

500 mg tweemaal per dag.

Patiënten met een nieraandoening

Omdat verminderde klaring van penciclovir gerelateerd is aan een verminderde nierfunctie, zoals gemeten door creatinineklaring, dient speciale aandacht geschonken te worden aan de doses bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. De aanbevolen doses voor volwassenen met een nieraandoening zijn weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1 Aanbevolen doses voor volwassenen met een nieraandoening

Indicatie en nominale dosis	Creatinineklaring [ml/min]	Aangepaste dosis
Herpes zoster bij immunocompetente volwassenen		
500 mg driemaal per dag gedurende 7 dagen	≥ 60	500 mg driemaal per dag gedurende 7 dagen
	40 tot 59	500 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen
	20 tot 39	500 mg eenmaal per dag gedurende 7 dagen
	< 20	250 mg eenmaal per dag gedurende 7 dagen
	Hemodialysepatiënten	250 mg na elke dialyse gedurende 7 dagen
Herpes zoster bij volwassenen met immunodeficiëntie		
500 mg driemaal per dag gedurende 10 dagen	≥ 60	500 mg driemaal per dag gedurende 10 dagen
	40 tot 59	500 mg tweemaal per dag gedurende 10 dagen
	20 tot 39	500 mg eenmaal per dag gedurende 10 dagen
	< 20	250 mg eenmaal per dag gedurende 10 dagen
	Hemodialysepatiënten	250 mg na elke dialyse gedurende 10 dagen
Genitale herpes bij immunocompetente volwassenen – eerste episode van genitale herpes		
250 mg driemaal per dag gedurende 5 dagen	≥ 40	250 mg driemaal per dag gedurende 5 dagen
	20 tot 39	250 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen
	< 20	250 mg eenmaal per dag gedurende 5 dagen
	Hemodialysepatiënten	250 mg na elke dialyse gedurende 5 dagen
Genitale herpes bij immunocompetente volwassenen – episodische behandeling van recidiverende genitale herpes		
125 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen	≥ 20	125 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen
	< 20	125 mg eenmaal per dag gedurende 5 dagen
	Hemodialysepatiënten	125 mg na elke dialyse gedurende 5 dagen

Genitale herpes bij immunodeficiënte volwassenen – episodische behandeling van recidiverende genitale herpes

500 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen	≥ 40	500 mg tweemaal per dag gedurende 7 dagen
	20 tot 39	500 mg eenmaal per dag gedurende 7 dagen
	< 20	250 mg eenmaal per dag gedurende 7 dagen
	Hemodialysepatiënten	250 mg na elke dialyse gedurende 7 dagen

Onderdrukking van recidiverende genitale herpes bij immunocompetente volwassenen

250 mg tweemaal per dag	≥ 40	250 mg tweemaal per dag
	20 tot 39	125 mg tweemaal per dag
	< 20	125 mg eenmaal per dag
	Hemodialysepatiënten	125 mg na elke dialyse

Onderdrukking van recidiverende genitale herpes bij immunodeficiënte volwassenen

500 mg tweemaal per dag	≥ 40	500 mg tweemaal per dag
	20 tot 39	500 mg eenmaal per dag
	< 20	250 mg eenmaal per dag
	Hemodialysepatiënten	250 mg na elke dialyse

Patiënten met een nieraandoening die hemodialyse ondergaan

Omdat 4 uur hemodialyse resulteerde in een afname van de plasmaconcentraties van penciclovir met maximaal 75%, dient famciclovir onmiddellijk na dialyse te worden toegediend. De aanbevolen dosering voor hemodialysepatiënten is ook weergegeven in Tabel 1.

Patiënten met een leveraandoening

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverstoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Oudere patiënten (> 65 jaar)

Wijziging van de dosis is niet vereist tenzij de nierfunctie is gestoord.

Kinderen en adolescenten

Famvir wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar vanwege gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Famvir kan ingenomen worden zonder rekening te houden met de maaltijden (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor penciclovir.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie is een aanpassing van de dosis noodzakelijk (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie

Famciclovir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leveraandoening. De omzetting van famciclovir naar zijn actieve metaboliet penciclovir kan bij deze patiënten verminderd zijn, wat resulteert in lagere plasmaconcentraties van penciclovir. Zo kan een afname van de werkzaamheid van famciclovir optreden.

Gebruik voor de behandeling van zoster

De klinische respons moet van nabij worden opgevolgd, vooral bij immunodeficiënte patiënten. Wanneer de orale therapie onvoldoende blijkt, moet intraveneuze antivirale therapie overwogen worden.

Patiënten met herpes zoster met complicaties, d.w.z. degenen met viscerale complicaties, verspreide zoster, motorische neuropathie, encefalitis en cerebrovasculaire complicaties, moeten worden behandeld met intraveneuze antivirale therapie.

Bovendien moeten immunodeficiënte patiënten met zoster ophthalmicus of degenen met een hoog risico op verspreiding van de ziekte en complicaties ter hoogte van de viscerale organen, behandeld worden met intraveneuze antivirale therapie;

Overdracht van genitale herpes

Patiënten moeten geadviseerd worden om geslachtsgemeenschap te vermijden als symptomen aanwezig zijn, zelfs als behandeling met een antiviraal middel gestart is. Gedurende de onderdrukkende behandeling met antivirale middelen is de frequentie van virale verspreiding significant minder. Overdracht is echter nog steeds mogelijk. Naast de behandeling met famciclovir is het daarom aanbevolen dat patiënten op een veiligere manier seks hebben.

Overig

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op famciclovir

Er werden geen klinisch significante interacties geïdentificeerd.

Gelijktijdig gebruik van probenecide kan de plasmaconcentraties van penciclovir, de actieve metaboliet van famciclovir, verhogen door competitie voor eliminatie.

Daarom moeten patiënten die famciclovir krijgen in een dosis van 500 mg driemaal per dag samen met probenecide, worden gecontroleerd op toxiciteit. Indien patiënten ernstige duizeligheid, slaperigheid, verwardheid of andere aandoeningen van het centraal zenuwstelsel gewaarworden, moet een dosisvermindering van famciclovir tot 250 mg driemaal per dag worden overwogen.

Aldehyde-oxidase is nodig om famciclovir om te zetten naar penciclovir, de actieve metaboliet. Er is aangetoond dat raloxifeen een krachtige inhibitor van dit enzym is *in vitro*. Het gelijktijdig toedienen van raloxifeen zou de vorming van penciclovir en dus de werkzaamheid van famciclovir kunnen beïnvloeden. Wanneer raloxifeen gelijktijdig wordt toegediend met famciclovir moet de klinische werkzaamheid van de antivirale therapie worden gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens (minder dan 300 eindpunten van zwangerschap) over het gebruik van famciclovir bij zwangere vrouwen. Op basis van deze beperkte hoeveelheid informatie, heeft de cumulatieve analyse van prospectieve en retrospectieve gevallen van zwangerschap geen bewijs geleverd dat het product enige specifieke foetusafwijkingen of congenitale anomalieën veroorzaakt. Dierstudies hebben geen embryotoxische of teratogene effecten aangetoond met famciclovir of penciclovir (de actieve metabooliet van famciclovir). Famciclovir mag enkel tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Het is onbekend of famciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Dierstudies hebben aangetoond dat penciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk. Indien de toestand van de vrouw een behandeling met famciclovir vereist, moet worden overwogen om te stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Klinische gegevens wijzen niet op een impact van famciclovir op de mannelijke vruchtbaarheid na langdurige behandeling met een orale dosis van 250 mg tweemaal per dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd naar de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die echter duizeligheid, slaperigheid, verwardheid of andere centrale zenuwstelselstoornissen ervaren terwijl ze Famvir gebruiken, moeten afzien van het besturen van een auto of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Hoofdpijn en misselijkheid zijn gerapporteerd in klinische studies. Deze waren in het algemeen mild tot matig van aard en traden met een vergelijkbare frequentie op bij patiënten die een behandeling met placebo kregen. Alle andere bijwerkingen werden toegevoegd gedurende de postmarketingperiode.

In totaal kregen 1587 patiënten famciclovir in de aanbevolen dosis in placebo- (n=657) en actief- (n=930) gecontroleerde studies. Deze klinische studies werden retrospectief beoordeeld om een frequentiecategorie te bepalen voor alle bijwerkingen die hieronder vermeld zijn. Voor bijwerkingen die nooit werden geobserveerd in deze studies, wordt niet verwacht dat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval hoger is dan 3/X (op basis van de 'regel van 3'), waarbij X de totale grootte van de steekproef voorstelt (n=1587).

Bijwerkingen (Tabel 2) zijn ingedeeld in frequentiegroepen, gebruikmakend van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Trombocytopenie
Psychische stoornissen	
Soms:	Verwardheid
Zelden:	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn

Vaak:	Duizeligheid, slaperigheid
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Abnormale leverfunctietesten
Zelden:	Cholestatische geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Huiduitslag, pruritus.
Soms:	Urticaria, ernstige huidreacties* (bijv. erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxisch epidermale necrolyse)

* Nooit gemeld in klinische studies; categorie is gebaseerd op de 'regel van drie'.

In het algemeen waren bijwerkingen die vanuit klinische studies met patiënten met immunodeficiëntie gemeld werden, vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij de immunocompetente populatie gemeld zijn. Misselijkheid, braken en abnormale leverfunctietesten werden vaker gemeld, vooral bij hogere doses.

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering met famciclovir is beperkt. In geval van een overdosering dient voor zover noodzakelijk een ondersteunende en symptomatische behandeling gegeven te worden. Acut nierfalen is zelden gemeld bij patiënten met een onderliggende nierziekte waarbij de dosis famciclovir niet op een juiste manier verlaagd was, aangepast aan de nierfunctie. Penciclovir is dialyseerbaar; na vier uur hemodialyse zijn de plasmaconcentraties met ongeveer 75% verminderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Nucleosiden en nucleotiden exclusief reverse transcriptaseremmers, ATC-code: JO5AB09

Werkingsmechanisme

Famciclovir is de orale pro-drug van penciclovir. Famciclovir wordt *in vivo* snel omgezet in penciclovir, dat *in vitro* activiteit tegen herpes-simplex-virussen (HSV-type 1 en 2), varicella-zoster-virus, Epstein-Barr-virus en cytomegalovirus heeft.

Het antivirale effect van oraal toegediend famciclovir is in verschillende diersystemen aangetoond: dit effect is toe te schrijven aan de *in vivo* conversie naar penciclovir. In virus-geïnfecteerde cellen fosforyleert het virale thymidine kinase (TK) penciclovir tot een monofosfaat-vorm die, op zijn beurt, door cellulaire kinasen wordt omgezet tot penciclovir trifosfaat. Dit trifosfaat persisteert meer dan 12 uur in geïnfecteerde cellen en remt de verlenging van de virale DNA-keten door competitieve inhibitie met deoxyguanosinetrifosfaat voor de incorporatie in het groeiende virale DNA, waardoor virusreproductie van het virale DNA wordt gestopt. In niet-geïnfecteerde cellen die behandeld zijn met penciclovir, zijn de penciclovir-trifosfaatconcentraties nauwelijks detecteerbaar. De kans op toxiciteit voor zoogdiërgastheercellen is dus laag en het is onwaarschijnlijk dat niet-geïnfecteerde cellen aangedaan worden door therapeutische penciclovirconcentraties.

Resistentie

Net als bij aciclovir, is de meest voorkomende vorm van resistentie bij HSV-stammen een deficiëntie in de productie van het enzym thymidinekinase (TK). Van dergelijke TK-deficiënte stammen wordt gewoonlijk verwacht dat ze kruisresistent zijn tegen zowel penciclovir als aciclovir.

Resultaten van 11 wereldwijde klinische studies met penciclovir (lokale of intraveneuze formuleringen) of famciclovir bij immunocompetente of immunodeficiënte patiënten, inclusief studies van maximaal 12 maanden behandeling met famciclovir, hebben een lage algehele frequentie van penciclovir-resistente isolaten laten zien: 0,2% (2/913) bij immunocompetente patiënten en 2,1% (6/288) bij immunodeficiënte patiënten. Resistente isolaten werden voornamelijk aangetroffen bij het begin van de behandeling of in een placebogroep, waarbij resistentie optrad tijdens of na de behandeling met famciclovir of penciclovir bij slechts 2 immunodeficiënte patiënten.

Klinische werkzaamheid

In placebo-gecontroleerde en actief-gecontroleerde studies bij zowel immunocompetente als immunodeficiënte patiënten met herpes zoster zonder complicaties, was famciclovir werkzaam bij de resolutie van lesies. In een actief-gecontroleerde klinische studie werd aangetoond dat famciclovir doeltreffend was bij de behandeling van zoster ophthalmicus bij immunocompetente patiënten.

De werkzaamheid van famciclovir bij immunocompetente patiënten met een eerste episode van genitale herpes werd aangetoond in drie actiefgecontroleerde studies. Twee placebogecontroleerde studies bij immunocompetente patiënten en één actiefgecontroleerde studie bij HIV-geïnfecteerde patiënten met recidiverende genitale herpes toonden aan dat famciclovir effectief was.

Twee placebogecontroleerde studies over 12 maanden bij immunocompetente patiënten met recidiverende genitale herpes toonden aan dat patiënten behandeld met famciclovir een significante vermindering van recidieven vertoonden in vergelijking met placebobehandelde patiënten. Placebogecontroleerde en niet-gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, toonden aan dat famciclovir effectief was bij het onderdrukken van recidiverende genitale herpes bij HIV-geïnfecteerde patiënten. De placebogecontroleerde studie toonde aan dat famciclovir de proportie van het aantal dagen met zowel symptomatische als asymptomatische HSV-shedding significant verminderde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Absorptie

Famciclovir is de orale pro-drug van het antiviraal-werkzame bestanddeel penciclovir. Na orale toediening wordt famciclovir snel en op grote schaal geabsorbeerd en omgezet in penciclovir. De biologische beschikbaarheid van penciclovir na orale toediening van famciclovir was 77%. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie van penciclovir, na een orale dosis famciclovir van 125 mg, 250 mg, 500 mg en 750 mg, bedroeg respectievelijk 0,8 microgram/ml, 1,6 microgram/ml, 3,3 microgram/ml en 5,1 microgram/ml, en werd gemiddeld 45 minuten na toediening bereikt.

De plasmaconcentratie/tijd-curven van penciclovir zijn na een eenmalige dosis en herhaalde (tweemaal en driemaal daags) doses vergelijkbaar, wat erop wijst dat er geen accumulatie is van penciclovir bij herhaalde dosering van famciclovir.

De mate van systemische beschikbaarheid (AUC) van penciclovir uit orale famciclovir wordt niet beïnvloed door voedsel.

Distributie

Penciclovir en de 6-deoxyprecursor van deze stof binden in geringe mate (< 20%) aan plasmaproteïnen.

Metabolisme en eliminatie

Famciclovir wordt voornamelijk als penciclovir en de 6-deoxyprecursor daarvan geëlimineerd en uitgescheiden in de urine. Er werd geen onveranderd famciclovir in de urine aangetroffen. Tubulaire secretie draagt bij aan de renale eliminatie van penciclovir.

De terminale plasmahalfwaardetijd van penciclovir bedraagt ongeveer 2 uur, zowel na een eenmalige dosis als na herhaalde doses van famciclovir.

Op basis van preklinische studies werd geen potentieel aangetoond voor de inductie van cytochroom P450 enzymen en inhibitie van CYP3A4.

Eigenschappen bij speciale populaties

Patiënten met een herpes zoster infectie

Een ongecompliceerde herpes zoster infectie verandert de farmacokinetiek van penciclovir, zoals gemeten na de orale toediening van famciclovir, niet significant. De terminale plasmahalfwaardetijd van penciclovir bij patiënten met herpes zoster bedroeg respectievelijk 2,8 uur en 2,7 uur, na een eenmalige dosis en na herhaalde doses van famciclovir.

Personen met een nieraandoening

De schijnbare plasmaklaring, renale klaring en plasma-eliminatiesnelheidsconstante van penciclovir nam lineair af met de afname in nierfunctie, zowel na eenmalige dosis als na herhaalde doses. Dosisaanpassing is noodzakelijk bij patiënten met een nieraandoening (zie rubriek 4.2).

Personen met een leveraandoening

Een lichte of gematigde leveraandoening had geen effect op de mate van systemische beschikbaarheid van penciclovir na orale toediening van famciclovir. Er wordt geen dosisaanpassing voor patiënten met een lichte of matige leverstoornis aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). De farmacokinetiek van penciclovir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leveraandoening. De omzetting van famciclovir naar de actieve metaboliet penciclovir kan bij deze patiënten verstoord zijn, wat resulteert in lagere penciclovir-plasmaconcentraties en dus mogelijk de werkzaamheid van famciclovir vermindert.

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Op basis van vergelijkingen tussen studies was de gemiddelde AUC van penciclovir ongeveer 30% hoger en de renale klaring van penciclovir ongeveer 20% lager na orale toediening van famciclovir bij oudere vrijwilligers (65-79 jaar) in vergelijking met jongere vrijwilligers. Dit verschil zou gedeeltelijk veroorzaakt kunnen worden door verschillen in de nierfunctie tussen de twee leeftijdsgroepen. Er wordt geen dosisaanpassing op grond van leeftijd aanbevolen tenzij de nierfunctie is gestoord (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Er zijn kleine verschillen in de renale klaring van penciclovir tussen vrouwen en mannen gemeld en deze werden toegeschreven aan geslachtsverschillen op de nierfunctie. Er wordt geen dosisaanpassing op grond van geslacht aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Veiligheidsfarmacologiestudies en herhaalde-dosistoxiciteitsstudies hebben geen speciaal risico voor de mens aangetoond.

Genotoxiciteit

In een serie van *in vivo* en *in vitro* testen, ontworpen om een genmutatie, chromosomale beschadiging en herstelbare beschadiging van het DNA aan te tonen, is gebleken dat famciclovir niet genotoxisch is. Van penciclovir, evenals voor andere substanties van dit type, werd aangetoond dat het chromosomale beschadiging kan veroorzaken, maar dat het geen genmutaties in bacteriële of zoogdiercelssystemen induceert. Er waren ook geen aanwijzingen voor een toename van DNA-herstel *in vitro*.

Carcinogeniciteit

Bij hoge doses was er bij vrouwelijke ratten een verhoogde incidentie van adenocarcinomen in het borstweefsel, een veel voorkomende tumor bij het rattenras dat gebruikt werd in de carcinogeniciteitsstudie. Er was geen effect op de incidentie van neoplasie bij mannelijke ratten of bij muizen van beide seksen.

Reproductietoxiciteit

Bij mannelijke ratten die 500 mg/kg/dag kregen, werd een verminderde fertiliteit waargenomen (inclusief histopathologische veranderingen in de testis, gewijzigde morfologie van de zaadcellen, verminderde spermaconcentratie en beweeglijkheid en verminderde vruchtbaarheid). Bovendien werden degeneratieve wijzigingen van het testiculair epitheel waargenomen in de algemene toxiciteitsstudies. Deze waarneming was omkeerbaar en werd ook waargenomen met andere middelen van deze klasse. Dierstudies hebben geen enkel negatief effect op de vrouwelijke fertiliteit aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 125 mg filmomhulde tabletten

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

famciclovir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 125 mg filmomhulde tabletten

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

famciclovir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 125 mg filmomhulde tabletten

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten

Famvir en verwante namen (zie Bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

famciclovir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Famvir is een antiviraal geneesmiddel. Het voorkomt de vermenigvuldiging van het infecterende virus. Omdat het virus zich in een heel vroeg stadium van de infectie vermenigvuldigt, profiteert u het meest van de behandeling als u Famvir zo snel mogelijk nadat de eerste symptomen optreden, inneemt.

Famvir wordt gebruikt voor de behandeling van twee soorten virale infecties bij volwassenen:

- gordelroos (herpes zoster), een virale infectie die veroorzaakt wordt door het virus varicella zoster (hetzelfde virus dat waterpokken veroorzaakt). Famvir voorkomt dat het virus zich door het lichaam verspreidt, met een snellere genezing tot gevolg.
- Famvir wordt ook gebruikt voor de behandeling van gordelroosinfectie van het gebied rondom het oog of van het oog zelf (oftalmische zoster).
- herpes van de geslachtsdelen (genitale herpes). Herpes van de geslachtsdelen is een virale infectie die veroorzaakt wordt door herpes-simplex-virus-type 1 of 2. Het wordt normaal gesproken door seksueel contact verspreid. Het veroorzaakt blaren en een brandend gevoel of jeuk rond de geslachtsdelen wat pijnlijk kan zijn. Famvir wordt gebruikt om herpesinfecties van de geslachtsdelen bij volwassenen te behandelen. Mensen die vaak lijden aan episodes van herpes van de geslachtsdelen kunnen Famvir ook innemen om de aanvallen te helpen voorkomen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor famciclovir, voor penciclovir (de actieve metaboliet van famciclovir en een bestanddeel van sommige andere geneesmiddelen), of voor een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.

Als u denkt dat u allergisch zou kunnen zijn, **vraag uw arts dan om advies.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Als u problemen heeft (of heeft gehad) met uw nieren. Uw arts kan beslissen om u een lagere dosis van Famvir te geven.
- Als u problemen heeft met het afweersysteem van uw lichaam.
- Als u problemen heeft met uw lever.

Als één van bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is, informeer dan uw arts voordat u Famvir inneemt.

Kinderen en adolescenten (onder de 18 jaar)

Famvir wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten.

Voorkom het doorgeven van genitale herpes aan anderen

Als u Famvir gebruikt voor het behandelen of het onderdrukken van genitale herpes of als u in het verleden genitale herpes heeft gehad, moet u steeds veilig vrijen en ook condooms gebruiken. Dit is belangrijk om te voorkomen dat u de infectie doorgeeft aan anderen. Wanneer u genitale zweren of blaren hebt, mag u geen seks hebben.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Famvir nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Het is vooral belangrijk dat u uw arts of apotheker informeert als u één van de hieronder vermelde geneesmiddelen gebruikt:

- Raloxifeen (voor het voorkomen en behandelen van osteoporose).
- Probenecide (voor het behandelen van hoge bloedspiegels van ureumzuur die gepaard gaan met jicht en voor het verhogen van bloedspiegels van antibiotica van het penicilline-type), of een ander geneesmiddel dat uw nieren zou kunnen aantasten.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Famvir met of zonder voedsel innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Vertel uw arts als u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn. Famvir mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van Famvir tijdens de zwangerschap met u bespreken.

Vertel uw arts als u borstvoeding geeft. Famvir mag niet gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding tenzij strikt noodzakelijk. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van Famvir tijdens het geven van borstvoeding met u bespreken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Famvir kan duizeligheid, slaperigheid en verwardheid veroorzaken. **Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap** als u één van deze symptomen heeft tijdens de behandeling met Famvir.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, zoals lactose, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt. Famvir 125 mg, 250 mg en 500 mg (landspecifiek) tabletten bevatten lactose.

3. HOE NEEMT U DIT MIDDEL IN?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De dagelijkse dosering en duur van de behandeling zullen afhangen van het type virale infectie waar u aan lijdt; zie hieronder. Uw arts zal de juiste dosering aan u voorschrijven.
- Start voor een zo goed mogelijk resultaat zo snel mogelijk nadat de eerste klachten en verschijnselen optreden met het gebruik van het geneesmiddel.
- Vermijd seksueel contact met een ander als u symptomen van genitale herpes heeft, zelfs als u gestart bent met de behandeling met Famvir. U kunt de herpesinfectie namelijk op uw seksuele partner overdragen.
- Als u problemen met uw nieren heeft of heeft gehad, kan uw arts beslissen u een lagere dosis van Famvir te geven.

Dosis bij gordelroos

Als u een normaal afweersysteem heeft, is de aanbevolen dosis:

- één tablet van 500 mg driemaal per dag gedurende zeven dagen.

Als u een verzwakt afweersysteem heeft, is de aanbevolen dosis:

- één tablet van 500 mg driemaal per dag gedurende tien dagen.

Dosis bij genitale herpes

De dosis hangt af van de toestand van uw afweersysteem en het stadium van uw infectie.

Als u een normaal afweersysteem heeft, zijn de doses als volgt:

Voor de *eerste uitbraak* is de aanbevolen dosis:

- één tablet van 250 mg driemaal daags gedurende vijf dagen.

Om *latere uitbraken te behandelen*, is de aanbevolen dosis:

- één tablet van 125 mg tweemaal daags gedurende vijf dagen.

Om *latere uitbraken te voorkomen*, is de aanbevolen dosis:

- één tablet van 250 mg tweemaal daags.

Uw arts zal u vertellen hoe lang u uw tabletten moet blijven innemen.

Als u een verzwakt afweersysteem heeft, zijn de doses als volgt:

Om de *huidige uitbraak te behandelen*, is de aanbevolen dosis:

- één tablet van 500 mg tweemaal daags gedurende zeven dagen.

Om *toekomstige uitbraken te voorkomen*, is de dosis:

- één tablet van 500 mg tweemaal daags.

Uw arts zal u vertellen hoe lang u uw tabletten moet blijven innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan u verteld is om in te nemen of als iemand anders per ongeluk uw geneesmiddel heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar uw arts of het ziekenhuis voor advies. Laat uw tabletverpakking dan zien.

Het innemen van te veel Famvir kan de nieren beschadigen. Bij mensen die al nierproblemen hebben zou het, in zeldzame gevallen, kunnen leiden tot nierfalen als hun dosis niet op de juiste manier verlaagd wordt.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeet om een dosis Famvir in te nemen, moet u de dosis innemen zodra u er aan denkt. Neem de volgende dosis in zoals gepland. Neem echter niet twee doses in binnen een tijdspanne van minder dan 1 uur. Sla in dat geval de gemiste dosis over. Neem bovendien geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het innemen van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Famvir bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen van Famvir zijn gewoonlijk mild tot matig van aard.

De frequentie van mogelijke bijwerkingen die hieronder in de lijst vermeld staan, wordt als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- vaak (treft 1 tot 10 op de 100 gebruikers)
- soms (treft 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)
- zelden (treft 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)
- zeer zelden (treft minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

Ernstige bijwerkingen van Famvir zijn:

- **ernstige blaarvorming** op de huid of slijmvliezen van de lippen, ogen, mond, neusholtes of geslachtsdelen (dit kunnen verschijnselen van een ernstige, allergische huidreactie zijn, zie hieronder voor de frequentie).
- **onverklaarbare blauwe plekken**, rode of purperachtige vlekken op de huid of **neusbloedingen** (dit kunnen verschijnselen van een vermindering van het aantal bloedplaatjes zijn, zie hieronder voor de frequentie).

Neem direct contact op met uw arts of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u één van deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

- hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen

- misselijkheid
- overgeven
- duizeligheid
- loomheid
- huiduitslag
- jeuk (pruritus)
- abnormale resultaten van een leverfunctietest

Soms voorkomende bijwerkingen

- verwardheid
- ernstige huidreacties

Zelden voorkomende bijwerkingen

- hallucinaties (het zien of horen van dingen die er niet zijn)
- gele verkleuring van de huid en/of de ogen
- laag aantal bloeplaatjes

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- [nationaal te implementeren]
- Gebruik dit middel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of dat ermee gefraudeerd is.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet Famvir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Filmomhulde tabletten

[Nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[Nationaal te implementeren]