

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 125 mg – Filmdabletten	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 250 mg – Filmdabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 500 mg – Filmdabletten	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypr	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypr	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dania	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dania	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlandia	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francja	Oravir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francja	Oravir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Niemcy	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Niemcy	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Niemcy	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Niemcy	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Niemcy	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Niemcy	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Niemcy	Famciclovir-SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Niemcy	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecja	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecja	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecja	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Węgry	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Węgry	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Dania	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Copenhagen Ø Dania	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	750 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Włochy	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Włochy	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Włochy	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Włochy	Famciclovir Sandoz	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Włochy	Famciclovir Sandoz	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Włochy	Famciclovir Sandoz	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holandia	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	odanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holandia	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holandia	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Hiszpania	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Hiszpania	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Hiszpania	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Hiszpania	Famvir	750 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Szwecja	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Szwecja	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Szwecja	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	125 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	250 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	500 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Famvir	750 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE ORAZ PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU FAMVIR POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Preparat Famvir (famcyklowir) został ujęty w wykazie produktów, których ChPL wymagają harmonizacji, wszczęto zatem procedurę arbitrażu w celu usunięcia rozbieżności i ujednolicenia ChPL zatwierdzonych w poszczególnych krajach na obszarze Europy. Zakres arbitrażu objął wszystkie pozwolenia i dawki produktu (125 mg, 250 mg, 500 mg i 750 mg).

Famcyklowir jest przyjmowanym doustnie prolekiem pencyklowiru, analogu nukleozydu o działaniu przeciwwirusowym, wykazującym aktywność wobec wirusa opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-1) i 2 (HSV-2) oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV).

Po podaniu doustnym famcyklowir ulega w dużym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia i jest przekształcany w pencyklowir. Bezwzględna dostępność biologiczna pencyklowiru po podaniu famcyklowiru wynosi 77%.

W zainfekowanych komórkach pencyklowir jest szybko przekształcany przy udziale wirusowej kinazy tymidynowej w monofosforan pencyklowiru, który z kolei przy udziale kinaz komórkowych przekształcany jest w trójfosforan pencyklowiru. Trójfosforan pencyklowiru jest podobny do trójfosforanu deoksyguanozyny (dGTP) wchodzącego w skład DNA. Wirusowa polimeraza DNA omyłkowo wbudowuje w powstającą nić wirusowego DNA analog nukleozydu - trójfosforan pencyklowiru - zamiast dGTP, co powoduje zakończenie łańcucha DNA i zatrzymanie procesu replikacji wirusa. Zatem pencyklowir ma działanie wirustatyczne. Maksymalne stężenie pencyklowiru w osoczu osiągnięte jest w ciągu 1 godziny po podaniu leku.

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

W treści ChPL obowiązujących w różnych państwach członkowskich stwierdzono kilka wskazań do stosowania preparatu Famvir.

Biorąc pod uwagę dostępne dane oraz aktualny stan wiedzy naukowej, CHMP rozważył ujednolicenie zastosowania produktu w odniesieniu do następujących wskazań:

Zakażenia wywoływane przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – półpasiec

Famvir jest wskazany do stosowania

- w leczeniu **półpaśca i półpaśca ocznego** u osób dorosłych z **prawidłową odpornością** (patrz punkt 4.4)
- w leczeniu półpaśca u osób dorosłych z **upośledzeniem odporności** (patrz punkt 4.4).

Zakażenia wywoływane przez wirus opryszczki zwykłej (HSV) – opryszczka narządów płciowych

Famvir jest wskazany do stosowania

- w leczeniu **pierwszych i nawracających** epizodów opryszczki narządów płciowych u osób dorosłych z **prawidłową odpornością**
- w leczeniu **nawracających** epizodów opryszczki narządów płciowych u osób dorosłych z **upośledzeniem odporności**
- w celu powstrzymania **nawrotów** opryszczki narządów płciowych u osób dorosłych z **prawidłową odpornością i z upośledzeniem odporności**.

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem zakażonych HSV pacjentów z upośledzeniem odporności spowodowanym innymi przyczynami niż zakażenie HIV¹ (patrz punkt 5.1).

Poniżej przedstawiono przebieg dyskusji według wskazań do stosowania.

- a) PÓLPASIEC U OSÓB DOROSŁYCH Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ I Z UPOŚLEDZENIEM ODPORNOŚCI

¹ HIV (ang. human immunodeficiency virus): ludzki wirus upośledzenia odporności.

Dokumentacja do pierwszej rejestracji produktu opierała się na wynikach badań podstawowych 007 i 008. Badanie 007 było to badanie podwójnie obojętne, z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek. Badanie 008 było to badanie z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo. Do obu badań rekrutowano pacjentów z niepowikłanym półpaścem i prawidłową odpornością. Pierwszoplanowym punktem końcowym oceny skuteczności w obydwu badaniach był czas, jaki upłynął do momentu całkowitego pokrycia się strupem zmian występujących w pierwotnie zajęтым dermatomie w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat, ITT). Do drugoplanowych punktów końcowych należały: czas, jaki upłynął do momentu ustąpienia każdej ze zmian - pęcherzyków, nadżerek i strupów; czas trwania wysiewu wirusa; czas, jaki upłynął do momentu ustąpienia ostrych dolegliwości bólowych; oraz czas utrzymywania się neuralgii postherpetycznej (PHN).

W badaniu 008 wykazano statystycznie istotne różnice działania famcyklowiru stosowanego w dawce wynoszącej 750 mg 3xdz. (*trzy razy dziennie*, trzy razy na dobę) w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszoplanowych, a także kilku drugoplanowych punktów końcowych. Wybór placebo jako komparatora uznano jednak za kwestię dyskusyjną, biorąc pod uwagę dostępność innego leku aktywnego, acyklowiru. CHMP przyznał, że leczenie famcyklowirem wiązało się z istotnym skróceniem czasu, jaki upłynął do momentu ustąpienia skórnych objawów półpaśca. Doraźne leczenie półpaśca famcyklowirem w dawce wynoszącej 750 mg 3xdz. wiązało się ze skróceniem czasu, jaki upłynął do momentu całkowitego pokrycia się strupem zmian skórnych, w porównaniu z placebo, a podanie leku zarówno w dawce wynoszącej 750 mg, jak i 500 mg 3xdz. wiązało się ze skróceniem czasu, jaki upłynął do momentu ustąpienia pęcherzyków i do momentu wygojenia się nadżerek. Uznano, że projekt badania 007 zawiera pewne mankamenty. Nie wykazano przewagi leku w odniesieniu do głównych parametrów oceny rezultatów, a na podstawie wyników statystycznie nieistotnych nie było możliwe wyciągnięcie wniosków dotyczących równoważności leczenia. Przedstawione dane uznano jednak za pomocne.

Badanie 086 było to wieloośrodkowe badanie podwójnie obojętne, z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek. Do badania rekrutowano pacjentów z niepowikłanym półpaścem i z upośledzeniem odporności związanym z przebytą operacją przeszczepienia szpiku kostnego lub narządu łitego albo z leczeniem onkologicznym.

Pierwszoplanowym parametrem oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których podczas stosowania leku badanego pojawiły się nowe zmiany. Do drugoplanowych parametrów oceny skuteczności w tym badaniu należały: czas, jaki upłynął do momentu całkowitego pokrycia się strupem zmian skórnych; czas, jaki upłynął do całkowitego wyleczenia; oraz wyniki oceny dolegliwości bólowych i rozsiewu zmian. Leczenie półpaśca famcyklowirem u pacjentów z upośledzeniem odporności było skuteczne. Stwierdzono równoważną z działaniem acyklowiru skuteczność w zapobieganiu powstawaniu nowych zmian i nie obserwowano istotnych różnic w zakresie jakichkolwiek parametrów oceny skuteczności między tymi dwiema grupami leczonymi. Ponadto pacjenci lepiej akceptowali mniejszą częstość dawkowania famcyklowiru. Zauważono jednak, że mimo braku różnic drugoplanowych punktów końcowych, moc statystyczna badania nie zapewniła możliwości dowiedzenia równoważności leczenia.

Opierając się na dostępnych danych, CHMP uznał, że wskazanie do stosowania produktu w leczeniu półpaśca u pacjentów z prawidłową odpornością i z upośledzeniem odporności jest zalecane.

b) PÓLPASIEC OCZNY U OSÓB DOROSŁYCH Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ

Badanie 098 było to wieloośrodkowe, podwójnie obojętne badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą dotyczące porównania działania famcyklowiru w dawce wynoszącej 500 mg 3xdz. i acyklowiru w dawce wynoszącej 800 mg 5 razy na dobę. Do badania rekrutowano pacjentów z półpaścem ograniczonym do regionu zaopatrywanego przez gałąź oczną nerwu trójdzielnego. Pierwszoplanowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których w trakcie badania (faza leczenia trwająca 7 dni i 6-miesięczny okres obserwacji kontrolnej) pojawiły się objawy oczne. Odsetek pacjentów, u których w trakcie badania wystąpiły objawy oczne, był zbliżony w grupie pacjentów przyjmujących famcyklowir i w grupie leczonej acyklowirem. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ciężkie objawy oczne, także był podobny w obu leczonych grupach. Odsetek pacjentów, u których w trakcie badania doszło do osłabienia ostrości wzroku, był dwukrotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących acyklowir w porównaniu z osobami leczonymi famcyklowirem. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie pierwszoplanowych ani drugoplanowych punktów końcowych oceny skuteczności.

CHMP uznał, że aktywna terapia prowadzi do ograniczenia odsetka powikłań w półpaścu ocznym; stopień ich ograniczenia pozostaje jednak kwestią sporną. W tym czasie korzyści kliniczne wynikające ze stosowania acyklowiru były powszechnie uznane, a acyklowir stanowił standard leczenia, jeśli chodzi o minimalizację powikłań ocznych związanych z półpaścem ocznym. Dlatego w badaniu nie uwzględniono grupy placebo, a przez to uwagi na temat bezwzględnej skuteczności działania leków przeciwwirusowych w profilaktyce rozwoju powikłań ocznych w tym badaniu są słabo uzasadnione. Niemniej jednak wydaje się, że w porównaniu z doniesieniami z literatury, dotyczącymi pacjentów nieleczonych lub przyjmujących placebo, famcyklowir ogranicza istotne objawy oczne. CHMP zgodził się, że dostępne dane przemawiają za wskazaniem do stosowania produktu w leczeniu półpaśca ocznego u pacjentów z prawidłową odpornością.

c) OPRYSZCZKA NARZĄDÓW PŁCIOWYCH, PIERWSZE I NAWRACAJĄCE EPIZODY U OSÓB DOROSŁYCH Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ ORAZ NAWRACAJĄCE EPIZODY U OSÓB DOROSŁYCH Z UPOŚLEDZENIEM ODPORNOŚCI

Badania 004, 011 i 040 to wieloośrodkowe badania z randomizacją. Jako komparator zastosowano acyklowir, a pierwszoplanowym punktem końcowym był czas, jaki upłynął do momentu zatrzymania wysiewu wirusa. Badania 035 i 036 były to wieloośrodkowe badania z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, których celem było przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa doraźnego leczenia nawrotowego epizodu opryszczki narządów płciowych famcyklowirem w 3 dawkach (125 mg, 250 mg, 500 mg) i placebo. U pacjentów konieczne było stwierdzenie obecności zmian w okolicy narządów płciowych. W tych badaniach wykazano istotną przewagę famcyklowiru nad placebo w leczeniu nawrotowej opryszczki narządów płciowych. Jednak dobór grupy kontrolnej placebo w obu badaniach budził wątpliwości. Przeprowadzono badania podstawowe z uwzględnieniem kierunków leczenia famcyklowirem w różnych dawkach. Przedstawiono dane z badania 083, aby wykazać skuteczność działania leku u pacjentów z upośledzeniem odporności zakażonych wirusem opryszczki zwykłej. Było to wieloośrodkowe, podwójnie obojętne badanie z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną leczoną acyklowirem dotyczące porównania skuteczności działania famcyklowiru i acyklowiru w doraźnym leczeniu nawrotowych skórno-słuzówkowych infekcji wywoływanych przez wirus opryszczki zwykłej u pacjentów zakażonych HIV. Efekt terapeutyczny w odniesieniu do pierwszoplanowego parametru oceny skuteczności oszacowano przy użyciu przedziałów ufności dla różnicy odsetków (różnica między famcyklowirem a acyklowirem). Leczenie famcyklowirem uznano za równoważne terapii acyklowirem, jeśli górna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosiła mniej niż 15%. Zmienne drugoplanowe obejmowały: odsetek pacjentów, u których w trakcie badania (z okresem bez leków włącznie) pojawiły się nowe zmiany; czas, jaki upłynął do momentu całkowitego wyleczenia; czas, jaki upłynął do momentu zatrzymania wysiewu wirusa oraz czas, jaki upłynął do momentu ustąpienia bólu w miejscach zmienionych chorobowo. W badaniu 083 wykazano, że leczenie opryszczki zwykłej famcyklowirem u pacjentów zakażonych HIV było równie skuteczne jak terapia acyklowirem.

CHMP uznał, że dostępne dane przemawiają za wskazaniem do stosowania produktu w leczeniu pierwszych i nawrotowych epizodów opryszczki narządów płciowych u pacjentów z prawidłową odpornością oraz w leczeniu nawrotowych epizodów opryszczki narządów płciowych u pacjentów z upośledzeniem odporności.

d) POWSTRZYMANIE NAWROTÓW OPRYSZCZKI NARZĄDÓW PŁCIOWYCH U OSÓB DOROSŁYCH Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ I Z UPOŚLEDZENIEM ODPORNOŚCI

Na poparcie twierdzenia o korzyściach wynikających ze stosowania famcyklowiru w leczeniu supresyjnym opryszczki narządów płciowych przedstawiono dane z jednego badania dotyczącego określenia dawki (badanie 024) oraz z dwóch badań podstawowych (badanie 033 i 049) prowadzonych z udziałem pacjentów z prawidłową odpornością, a także z jednego badania dotyczącego określenia dawki (badanie 102) prowadzonego z udziałem pacjentów z upośledzeniem odporności.

We wszystkich badaniach dotyczących leczenia supresyjnego opryszczki narządów płciowych przewidziano grupę kontrolną placebo. Badania podstawowe 033 i 049 prowadzone z udziałem pacjentów z prawidłową odpornością były badaniami z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą

kontrolną placebo. Pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu przydzielono losowo do grup leczonych famcyklowirem (w dawce 125 mg 3xdz., 250 mg 2xdz. lub 250 mg 3xdz.) lub placebo przez 52 tygodnie. Populacja pacjentów składała się z osób kwalifikujących się do leczenia supresyjnego. Na podstawie wyników badania 033 i 049 wykazano istotny wpływ stosowania famcyklowiru w profilaktyce nawrotów opryszczki narządów płciowych.

Badanie 024 było to badanie z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo dotyczące oceny czasu, jaki upływa do momentu stwierdzenia pierwszego nawrotu. Wykazano w nim, że skuteczność obydwu schematów dawkowania leku dwa razy na dobę (2xdz., dwa razy dziennie) (125 i 250 mg 2xdz.) była istotnie większa w porównaniu z placebo. W większości analiz wykazano, że tylko leczenie famcyklowirem w dawce wynoszącej 250 mg 2xdz. dało istotnie lepsze wyniki niż placebo.

Badanie 102 było to badanie z randomizacją, podwójnie ślełą próbą, grupą kontrolną placebo i skrzyżowaniem kierunków leczenia dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania famcyklowiru w postaci doustnej w leczeniu supresyjnym objawowej i bezobjawowej nawrotowej opryszczki narządów płciowych u pacjentów zakażonych HIV. Uczestników przydzielono losowo do grup leczonych famcyklowirem w dawce wynoszącej 500 mg lub placebo dwa razy na dobę przez 8 tygodni, po których następował 7-dniowy okres eliminacji leków z organizmu, a następnie drugi trwający 8 tygodni okres, w którym pacjenci stosowali inny schemat leczenia niż w okresie pierwszym. Pierwszoplanowym parametrem oceny skuteczności była liczba (%) dni wysiewu wirusa z okolicy narządów płciowych i odbytu. Najważniejsze drugoplanowe parametry oceny skuteczności to liczba (%) dni wysiewu wirusa z dowolnego miejsca oraz liczba (%) dni wysiewu wirusa z określonego miejsca w każdym z okresów leczenia.

Wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli przyjmowanie leku badanego w Okresie I, włączono do analizy ITT danych z tego okresu. Do badania rekrutowano 48 pacjentów i u tych też zastosowano leczenie. Tylko 27 spośród nich ukończyło badanie. Z udziału w badaniu wycofano ogółem 14 pacjentów w Okresie I i 7 pacjentów w Okresie II. Do momentu wycofania nie odnotowano żadnych różnic między grupami leczonymi. Czas trwania badania uznano za zbyt krótki, aby możliwa była wiarygodna ocena skuteczności działania famcyklowiru stosowanego profilaktycznie.

Zauważono jednak, że odsetek pacjentów przyjmujących placebo, u których w Okresie I stwierdzono wysiew wirusa z okolicy narządów płciowych i odbytu, był około 4-krotnie wyższy niż odsetek takich pacjentów w grupie leczonej famcyklowirem, a różnice między grupami leczonymi w zakresie odsetka pacjentów, u których nastąpił wysiew, były statystycznie istotne zarówno w analizie danych z Okresu I, jak i w analizie danych z fazy skrzyżowania kierunków leczenia.

CHMP stwierdził, że nie przeprowadzono żadnych badań porównawczych z użyciem acyklowiru. Komitet zgodził się jednak, że dostępne dane przemawiają za wskazaniem do stosowania produktu w leczeniu supresyjnym nawrotów opryszczki narządów płciowych u osób dorosłych z prawidłową odpornością i z upośledzeniem odporności.

Punkt 4.2: Dawkowanie i sposób podawania

PÓLPASIEC

PÓLPASIEC U OSÓB DOROSŁYCH Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ

W różnych badaniach klinicznych oceniano kilka dawek i schematów dawkowania (2xdz., 3xdz.). Opierając się na dostępnych danych, CHMP uznał, że w odniesieniu do badanych punktów końcowych schemat dawkowania 500 mg 3xdz. wydaje się skuteczniejszy niż schemat dawkowania 250 mg 3xdz. Nie wykazano żadnej przewagi schematu dawkowania 750 mg 3xdz. nad schematem 500 mg 3xdz.

CHMP zatwierdził dla tego wskazania schemat stosowania leku w dawce wynoszącej 500 mg 3xdz. przez 7 dni.

PÓLPASIEC U OSÓB DOROSŁYCH Z UPOŚLEDZENIEM ODPORNOŚCI

W badaniu 086 pacjenci z półpaścem i upośledzeniem odporności przyjmowali przez 10 dni famcyklowir w dawce wynoszącej 500 mg 3xdz. lub acyklowir w dawce wynoszącej 800 mg 3xdz. Schemat leczenia famcyklowirem w dawce 500 mg 3xdz. został wybrany jako terapia najwyższą dawką zatwierdzoną do stosowania w półpaścu u osób z prawidłową odpornością. Okres leczenia wynoszący 10 dni wybrano w celu maksymalizacji skuteczności w tej populacji zwiększonego ryzyka. CHMP uznał, że badanie przedstawione na poparcie omawianego wskazania do stosowania (086) ma pewne mankamenty (np. wątpliwe znaczenie pierwszoplanowego punktu końcowego w postaci „pojawienia się nowych zmian w trakcie przyjmowania leku”, moc statystyczna badania niewystarczająca do porównania drugoplanowych punktów końcowych), ale dane wskazują na podobną skuteczność famcyklowiru i acyklowiru stosowanego w dawce 800 mg 5 razy na dobę. Proponowany schemat dawkowania (500 mg 2xdz.) jest również zgodny z aktualnymi zaleceniami oraz z ChPL obowiązującymi w znacznej większości państw członkowskich.

PÓLPASIEC OCZNY U OSÓB DOROSŁYCH Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ

W badaniu 098 dowiedziono równoważności schematu leczenia famcyklowirem w dawce wynoszącej 500 mg 3xdz. i schematu leczenia acyklowirem podawanym w dawce wynoszącej 800 mg 5 razy na dobę. Zauważono, że taka wysokość dawki jest zgodna z aktualnymi zaleceniami, jakie można znaleźć w literaturze (*Dworkin RH et al.*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). W poszczególnych państwach członkowskich nie stwierdzono żadnych niespójności w schemacie dawkowania leku w odniesieniu do omawianego wskazania. CHMP zwrócił uwagę na fakt, że zarówno projekt, jak i wyniki badania 098 wydają się dopuszczalne. Proponowana dawka famcyklowiru wynosząca 500 mg 3xdz. w 7-dniowym schemacie leczenia może zostać zatwierdzona.

OPRYSZCZKA NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

OSOBY DOROSŁE Z PRAWIDŁOWĄ ODPORNOŚCIĄ

PIERWSZY EPIZOD

W badaniach podstawowych (004, 011, 040) oceniano kilka dawek. W żadnym z trzech badań klinicznych nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie wszystkich pierwszoplanowych parametrów oceny skuteczności między grupami leczonymi acyklowirem i famcyklowirem we wszystkich ocenianych dawkach. W badaniu 004 nie wykazano przewagi famcyklowiru stosowanego w schemacie dawkowania 750 mg 3xdz. nad schematem 250 mg 3xdz. ani 500 mg 3xdz. pod względem wpływu na pierwszoplanowe punkty końcowe oceny skuteczności i ten schemat dawkowania nie został uwzględniony w następnych badaniach.

Wydaje się, że w grupie leczonej famcyklowirem w dawce 125 mg skuteczność działania w odniesieniu do niektórych punktów końcowych była zmniejszona w porównaniu z grupami przyjmującymi lek w wyższych dawkach i zjawisko to konsekwentnie obserwowano w dwóch badaniach. Wydaje się także, że skuteczność działania famcyklowiru w dawce 125 mg była mniejsza w porównaniu z wyższymi dawkami u pacjentów z pierwszym epizodem choroby, u których po

rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego pojawiły się nowe zmiany. Ponieważ u pacjentów świeżo zakażonych pierwszy epizod choroby przebiega zazwyczaj ciężiej niż u pacjentów z nawrotem zmian (Sacks 1995) uznano, że początkowa dawka famcyklowiru w wysokości 125 mg mogłaby być mniej skuteczna niż dawka wyższa. Nie stwierdzono żadnych różnic w zakresie wyników oceny skuteczności leczenia między famcyklowirem w dawce wynoszącej 250 mg a dawką 500 mg. Wszystkie oceniane dawki famcyklowiru były dobrze tolerowane i nie obserwowano żadnych różnic, jeśli chodzi o charakter czy częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupach leczonych poszczególnymi dawkami famcyklowiru. Dlatego dawkę famcyklowiru w wysokości 250 mg wybrano jako najniższą dawkę skuteczną w leczeniu pierwszego epizodu opryszczki narządów płciowych.

DORAŻNE LECZENIE NAWROTOWEJ OPARYSZCZKI I LECZENIE SUPRESYJNE NAWROTOWEJ OPARYSZCZKI
W poszczególnych państwach członkowskich nie stwierdzono żadnych rozbieżności w kwestii leczenia dorażnego, zatem schemat dawkowania 125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni uznano za dopuszczalny w omawianym wskazaniu.

W odniesieniu do leczenia supresyjnego dawkowanie 250 mg 2xdz. jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi. W dwóch badaniach podstawowych oceniano trzy schematy dawkowania: 125 mg 3xdz., 250 mg 2xdz. i 250 mg 3xdz. Wszystkie okazały się skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do dwóch pierwszoplanowych punktów końcowych, co uznano za istotne. Zauważono, że w badaniach 033 i 049 nie odnotowano zależności odpowiedzi od dawki.

CHMP zwrócił uwagę na fakt, że dawka dobową zalecaną w leczeniu dorażnym nawrotów opryszczki narządów płciowych (125 mg 2xdz.) u pacjentów z prawidłową odpornością jest niższa niż dawka zalecana w leczeniu supresyjnym (250 mg 2xdz.). Wysokość dawek wybranych do stosowania w leczeniu dorażnym i supresyjnym nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów z prawidłową odpornością ustalono w badaniach z dawką wielokrotną, grupą kontrolną placebo i powtórzeniem sekwencji.

Przedstawiono dane z dwóch badań (035 i 036) dotyczących oceny trzech dawek (125 mg, 250 mg i 500 mg 2xdz. przez 5 dni) stosowanych w leczeniu dorażnym nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów z prawidłową odpornością. Wykazano istotną przewagę nad placebo wszystkich trzech dawek w odniesieniu do czasu, jaki upłynął do momentu wygojenia zmian, ustąpienia objawów i czasu, jaki upłynął do momentu zatrzymania wysiewu wirusa. Nie odnotowano żadnych różnic skuteczności w grupach leczonych aktywnie trzema dawkami. Zasadniczo nie stwierdzono także żadnych różnic w odniesieniu do charakteru, częstości występowania czy nasilenia zdarzeń niepożądanych w grupach leczonych aktywnie trzema dawkami i w grupie placebo. Dlatego za najniższą dawkę skuteczną uznano dawkę w wysokości 125 mg 2xdz.

W trzech badaniach oceniono również schemat dawkowania stosowany w leczeniu supresyjnym nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów z prawidłową odpornością. W badaniu dotyczącym ustalenia zakresu dawek (024) stwierdzono istotną przewagę nad placebo zarówno schematu dawkowania 125 mg 2xdz., jak i schematu 250 mg 2xdz. Jednak największy wpływ na powstrzymanie nawrotów w analizie czasu, jaki upłynął do momentu stwierdzenia pierwszego potwierdzonego klinicznie nawrotu opryszczki narządów płciowych, miał schemat dawkowania 250 mg 2xdz.

Chociaż wydaje się paradoksalne, że dawka zalecana w leczeniu supresyjnym nawrotowej opryszczki narządów płciowych jest wyższa od dawki stosowanej w leczeniu epizodu aktywnego zaostrzenia zmian nawrotowych, najważniejszym punktem końcowym był czas, jaki upłynął do momentu stwierdzenia potwierdzonego klinicznie nawrotu infekcji. W odniesieniu do tego punktu końcowego schemat dawkowania 250 mg 2xdz. okazał się skuteczniejszy niż schemat 125 mg 2xdz.

W badaniach podstawowych 033 i 049 oceniano razem schemat dawkowania 250 mg 2xdz. i 125 mg 3xdz. oraz 250 mg 3xdz. Według oceny przeprowadzonej na podstawie czasu, jaki upłynął do momentu stwierdzenia pierwszego potwierdzonego klinicznie nawrotu opryszczki, oraz odsetka pacjentów, u których po 6 miesiącach nie stwierdzono zmian potwierdzonych w badaniach wirusologicznych, wszystkie schematy dawkowania były skuteczne w porównaniu z placebo i zbliżone do siebie.

Na podstawie wyników trzech wspomnianych badań wybrano schemat dawkowania 250 mg 2xdz. w leczeniu supresyjnym opryszczki narządów płciowych, ponieważ w badaniu 024 okazał się on skuteczniejszy od schematu dawkowania 250 mg raz na dobę i schematu 125 mg 2xdz., jego

skuteczność wykazano we wszystkich trzech badaniach, a w badaniach 033 i 049 nie stwierdzono przewagi schematów dawkowania 3xdz.

CHMP uznał, że dostępne dane przemawiają za skutecznością i bezpieczeństwem stosowania wybranych dawek – 125 mg 2xdz. w leczeniu epizodów nawrotu i 250 mg 2xdz. w leczeniu supresyjnym opryszczki narządów płciowych.

OSOBY DOROSŁE Z UPOŚLEDZENIEM ODPORNOŚCI

DORAŻNE LECZENIE OPRYSZCZKI NAWROTOWEJ

Famvir jest wskazany do stosowania w leczeniu doraźnym nawrotowej opryszczki zwykłej u pacjentów zakażonych HIV, w przypadku których zalecony schemat dawkowania to 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni. CHMP zatwierdził więc ograniczenie wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowej opryszczki narządów płciowych u pacjentów zakażonych HIV, co stanowi odzwierciedlenie wyników odpowiedniego badania klinicznego (083).

W podsumowaniu zestawienia danych z badań 102 i 195 wykazano korzyści wynikające z zastosowania famcyklowiru w leczeniu supresyjnym nawrotów infekcji HSV u pacjentów z prawidłową odpornością i pacjentów zakażonych HIV. U 83% zakażonych HIV pacjentów przyjmujących famcyklowir w badaniu 102 nie obserwowano nawrotów infekcji w porównaniu z 42% pacjentów przyjmujących placebo. W okresie 4 miesięcy badania 195 u 90% pacjentów zakażonych HIV nie stwierdzono zdiagnozowanych klinicznie nawrotów infekcji. Wyniki obydwu wspomnianych badań są zbliżone do doniesień (Mertz, et al. 1997) dotyczących pacjentów z prawidłową odpornością uczestniczących w trwającym 4 miesiące badaniu, w którym u 90% osób leczonych famcyklowirem nie stwierdzono opryszczki narządów płciowych potwierdzonej w badaniach wirusologicznych w porównaniu z 48% osób przyjmujących placebo. Chociaż badania 102 i 195 nie były szeroko zakrojone i uczestniczyła w nich stosunkowo mała liczba pacjentów, ich wyniki w postaci powstrzymania nawrotów infekcji wirusowej były spójne i dotyczyły zarówno pacjentów, u których liczba limfocytów CD4+ nie przekraczała 200 komórek/mm³, jak i tych, u których przekraczała tę wartość. Okres aktywnego leczenia trwał jedynie 8 tygodni. Mimo, iż w badaniu 195 nie uwzględniono grupy kontrolnej, jego wyniki dostarczyły pewnych dowodów przemawiających za skutecznością leczenia supresyjnego także w odniesieniu do innych punktów końcowych (nawroty potwierdzone wirusologicznie/klinicznie).

Chociaż w przypadku badania podstawowego dotyczącego tego wskazania/tej grupy pacjentów (083) pojawiły się pewne mankamenty, które w sumie uniemożliwiają wyciągnięcie wiarygodnych wniosków co do równoważności schematu leczenia famcyklowirem w dawce 500 mg 2xdz. i schematu leczenia acyklowirem podawanym w dawce wynoszącej 400 mg 5 razy na dobę, przyznano, że ten właśnie schemat jest zatwierdzony w większości państw członkowskich UE. W artykule (*Strick, et al 2006*) omówiono zalety leczenia supresyjnego infekcji HSV u pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z leczeniem doraźnym. Podsumowując, famcyklowir stosowany w dawce wynoszącej 500 mg 2xdz. skutecznie i w sposób bezpieczny powstrzymuje ostre nawroty infekcji HSV u pacjentów zakażonych HIV. Tak więc, CHMP przychylił się do uznania schematu leczenia dawką 500 mg 2xdz. przez 7 dni jako sposobu dawkowania zatwierdzonego w tym wskazaniu.

POWSTRZYMYWANIE NAWROTÓW OPRYSZCZKI

Schemat dawkowania 500 mg 2xdz. jest zalecany w niektórych wytycznych, a innych schematów nie oceniano. W badaniu 102 porównano działanie famcyklowiru w dawce 500 mg 2xdz. z placebo. Zatwierdzony dobowy schemat dawkowania w leczeniu doraźnym i supresyjnym nawrotowej opryszczki narządów płciowych u pacjentów zakażonych HIV to 500 mg 2xdz. Dawka zalecana w leczeniu pacjentów zakażonych HIV jest wyższa od dawki zalecanej u pacjentów z prawidłową odpornością, ponieważ doświadczenia kliniczne i praktyka wskazują na to, że w przypadku osób zakażonych HIV konieczne jest podanie leków przeciwwirusowych w wyższych dawkach, aby uzyskać odpowiedni poziom supresji. Ponadto w badaniach klinicznych stwierdzono, iż famcyklowir stosowany w dawce wynoszącej 500 mg 2xdz. jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w tej grupie pacjentów.

CHMP zatwierdził więc proponowany sposób dawkowania.

Szczególne populacje pacjentów

CHMP zatwierdził dawki proponowane dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów hemodializowanych z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i osób w podeszłym wieku.

Nie zaleca się stosowania Famviru u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ponieważ brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia tej populacji pacjentów.

Rozważania dotyczące dawki w wysokości 750 mg

CHMP odnotował zalecane dawki dla różnych schematów dawkowania zgodnie ze wskazaniami podanymi powyżej. Na podstawie oceny przedstawionych danych ustalono, że najwyższa możliwa dawka famcyklowiru wynosi 500 mg. Tabletki o mocy 750 mg uznano więc za formę przestarzałą. Z tego względu CHMP zalecił wycofanie dawki o tej mocy z rynku w zainteresowanych państwach członkowskich. W Europejskim Obszarze Gospodarczym tabletki o mocy 750 mg są dopuszczone do obrotu jedynie w Irlandii, Wielkiej Brytanii i Hiszpanii.

Punkt 4.3: Przeciwwskazania

Treść tego punktu aktualizowano z pominięciem niebadanych populacji pacjentów, które należy wymienić w punkcie 4.4. Famvir nie powinien być stosowany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą i pencyklowir.

Punkt 4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Treść tego punktu zaktualizowano tak, by uwzględnić kwestię stosowania produktu w szczególnych populacjach pacjentów, które ujęto wcześniej w punkcie 4.3. Poza tym w ostrzeżeniach stwierdzono, że chociaż podawanie leków przeciwwirusowych zmniejsza częstość siewstwa wirusa, ryzyko transmisji teoretycznie nadal istnieje, a więc pacjentom należy doradzić powstrzymanie się od stosunków płciowych. Za włączeniem takiego ostrzeżenia przemawiają dane z ostatniej publikacji *Money B. et al.*, ku czemu CHMP się przychylił.

Punkt 4.5: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie interakcji. Jednak w warunkach *in vivo* famcyklowir jest szybko przekształcany w pencyklowir, który eliminowany jest z osocza głównie na drodze wydalania nerkowego. Probenecyd, znany inhibitor systemu transportu dla kwasów organicznych lub leki eliminowane z organizmu w dużej mierze w procesie czynnego wydzielania w kanalikach nerkowych mogą wpływać na wydalanie nerkowe pencyklowiru poprzez zahamowanie aktywnego transportu kanalikowego lub konkurowanie o miejsce aktywne. W piśmiennictwie istnieją dowody na to, że probenecyd wpływa na eliminację związków o budowie zbliżonej do pencyklowiru. Z tego względu nie można wykluczyć możliwości interakcji famcyklowiru/pencyklowiru z probenecydem. Przez analogię do tych doniesień postawiono hipotezę, że probenecyd może powodować zwiększenie wartości pola pod krzywą (AUC) pencyklowiru o około 50%. CHMP zgodził się, że pacjenci przyjmujący lek w dawce wynoszącej 500 mg 3xdz. jednocześnie z probenecydem powinni być monitorowani pod kątem występowania objawów toksyczności. Przyznano także, iż zmniejszenie dawki do 250 mg 3xdz. to najlepsze wyjście w przypadku stwierdzenia istotnych objawów toksyczności. Zaktualizowano sformułowania zawarte w ChPL z uwzględnieniem powyższych ustaleń.

Treść tego punktu zmieniono również tak, by uwzględnić interakcje wynikające z udziału oksydazy aldehydowej. W warunkach *in vivo* proces przekształcenia famcyklowiru w pencyklowir zachodzi dwuetapowo: najpierw dochodzi do deacetylacji famcyklowiru, w wyniku czego powstaje 6-deoksypencyklowir, który następnie utleniany jest do pencyklowiru. Proces deacetylacji katalizowany jest przez enzym oksydazę aldehydową. Niedawno opublikowano dwie prace dotyczące badań diagnostycznych hamowania aktywności oksydazy aldehydowej w komórkach wątroby ludzkiej w warunkach *in vitro* (Obach 2004; Obach, et al. 2004). Najsilniejszym inhibitorem tego enzymu zidentyfikowanym w badaniach *in vitro* był raloksyfen.

Punkt 4.6: Ciąża i laktacja

Zgodnie z informacjami podanymi w punkcie 5.3 zaktualizowano treść tego punktu, a zwłaszcza dane dotyczące płodności u mężczyzn. Wyniki tych badań wskazują na brak jakiegokolwiek wpływu w szczególności na liczbę czy stężenie plemników w nasieniu, co stanowi mocny dowód na to, że obserwowany u zwierząt toksyczny wpływ na jądra nie był widoczny u mężczyzn. W przeciwieństwie do wyników badań toksyczności, w których famcyklowir podawany w dawce wynoszącej co najmniej 150 mg/kg wywierał toksyczny wpływ na jądra samców szczurów, myszy i psów, w badaniach klinicznych wyraźnie wykazano, że famcyklowir stosowany w dawkach terapeutycznych w wysokości 250 mg 2xdz. (około 6 mg/kg) nie zakłócał procesu spermatogenezy ani nie powodował obniżenia jakości nasienia u mężczyzn. Ponadto długoterminowe leczenie famcyklowirem podawanym w dawce wynoszącej 250 mg 2xdz. przez 52 tygodnie było dobrze tolerowane przez mężczyzn z nawrotową opryszczką narządów płciowych, a profil bezpieczeństwa leku był porównywalny z placebo. Po długoterminowym leczeniu famcyklowirem w dawce wynoszącej 250 mg 2xdz. nie obserwowano żadnych stałych zmian kilku ocenianych parametrów nasienia. Nie można jednak wykluczyć, że krótkoterminowe leczenie wysokimi dawkami (np. 500 mg 3xdz.) może mieć wpływ na płodność u mężczyzn. Zgodnie z powyższym zaktualizowano treść punktu 4.6.

Punkt 4.7: Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak pacjenci, u których wystąpiły pewne zdarzenia niepożądane, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Punkt 4.8: Działania niepożądane

W oparciu o wyniki zintegrowanej oceny zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu zaktualizowano w tym punkcie informacje dotyczące częstości występowania i wykaz zdarzeń niepożądanych.

Punkt 5.1: Właściwości farmakodynamiczne

Przeprowadzono analizę aktualnych danych dotyczących oporności wirusów na famcyklowir i jej wyniki uwzględniono w tym punkcie. Nie ma żadnych dowodów na jakikolwiek wzrost oporności mimo coraz powszechniejszego stosowania produktu w leczeniu przeciwwirusowym. To zjawisko może pomóc wyjaśnić zdolność HSV do przetrwania w postaci uśpionej przez całe życie oraz fakt ograniczenia patogenności znacznej większości zbadanych dotychczas opornych na leczenie izolatów HSV w stosunku do wirusa typu dzikiego. Do przedmiotowego punktu ChPL wprowadzono więc zmiany odzwierciedlające aktualny stan wiedzy na temat zjawiska oporności wirusów.

Punkt 5.2: Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono analizę tego punktu, a zwłaszcza części dotyczącej szczególnych populacji pacjentów, takich jak osoby w podeszłym wieku. Według porównań między badaniami po podaniu doustnym famcyklowiru ochotnikom w podeszłym wieku (65-79 lat) średnia wartość pola pod krzywą (AUC) pencyklowiru była o około 30% wyższa, a klirens nerkowy leku o około 20% niższy niż u ochotników młodszych. Może to częściowo wynikać z różnicy funkcji nerek u osób należących do tych dwóch grup wiekowych. Nie zaleca się dostosowywania dawki na podstawie wieku pacjentów, o ile nie stwierdza się zaburzeń funkcji nerek.

Punkt 5.3: Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zaktualizowano treść stwierdzenia dotyczącego odwracalności zwyrodnieniowych zmian tkanki nabłonkowej jąder. Za stwierdzeniem, że zmiany w jądrach są w dużej mierze odwracalne, przemawiają wyniki obserwacji poczynionych w badaniach toksyczności dawki przewlekłej,

w których zmiany w jądrach okazały się w znacznym stopniu odwracalne po 12 tygodniach regeneracji i częściowo odwracalne po krótszym okresie.

CHMP nie uznał odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego za w pełni zadowalającą. Jednak CHMP przychylił się do zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny zobowiązania do specjalnego monitorowania i zgłaszania przypadków rozwoju zmian złośliwych w składanych w przyszłości okresowych raportach o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR).

Ulotka dla pacjenta

Zaktualizowano treść ulotki dla pacjenta z uwzględnieniem zmian wprowadzonych w ramach harmonizacji ChPL.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego i jego odpowiedzi oraz po dyskusjach przeprowadzonych przez Komitet, CHMP zatwierdził ujednolicone teksty dokumentów dotyczących informacji o produkcie dla różnych postaci preparatu Famvir pod różnymi nazwami, uwzględniając postaci farmaceutyczne. W szczególności ujednolicono wskazania do stosowania i związane z nimi zalecenia dotyczące dawkowania. Zatwierdzono zobowiązania przejęte na siebie przez podmiot odpowiedzialny. Z uwagi na powyższe CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka preparatu Famvir jest korzystny, oraz zatwierdził ujednolicone dokumenty dotyczące informacji o produkcie.

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyka produktów leczniczych, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Famvir pod różnymi nazwami (zob. Aneks I). CHMP zalecił także dla preparatu Famvir pod różnymi nazwami wycofanie z rynku tabletek powlekanych o mocy 750 mg.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 125 mg tabletki powlekane
Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg tabletki powlekane
Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) - półpasiec

Famvir jest wskazany do stosowania w

- leczeniu półpaśca oraz półpaśca ocznego, u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością (patrz punkt 4.4);
- leczeniu półpaśca u pacjentów z osłabioną odpornością (patrz punkt 4.4).

Zakażenia wirusem opryszczki zwykłej (HSV) – opryszczka narządów płciowych

Famvir jest wskazany do stosowania w

- leczeniu pierwszego wystąpienia i nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością;
- leczeniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów z osłabioną odpornością;
- hamowaniu nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów dorosłych z prawidłową lub osłabioną odpornością.

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem zakażonych wirusem opryszczki zwykłej pacjentów z odpornością osłabioną z przyczyn innych niż zakażenie wirusem HIV (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Półpasiec u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością

500 mg trzy razy na dobę przez siedem dni.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu półpaśca.

Półpasiec u pacjentów dorosłych z osłabioną odpornością

500 mg trzy razy na dobę przez dziesięć dni.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po rozpoznaniu półpaśca.

Opryszczka narządów płciowych u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością

Pierwsze wystąpienie opryszczki narządów płciowych: 250 mg trzy razy na dobę przez pięć dni. Zaleca się rozpoczęcie leczenia jak najszybciej po zdiagnozowaniu pierwszego wystąpienia opryszczki narządów płciowych.

Leczenie nawrotów opryszczki narządów płciowych: 125 mg dwa razy na dobę przez pięć dni. Zaleca się rozpoczęcie leczenia jak najszybciej po wystąpieniu objawów prodromalnych (mrowienie, swędzenie, pieczenie, ból) lub zmian skórnych.

Nawroty opryszczki narządów płciowych u pacjentów dorosłych z osłabioną odpornością

Leczenie nawrotów opryszczki narządów płciowych: 500 mg dwa razy na dobę przez siedem dni. Zaleca się rozpoczęcie leczenia jak najszybciej po wystąpieniu objawów prodromalnych (takich jak mrowienie, swędzenie, pieczenie, ból) lub zmian skórnych.

Hamowanie nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością

250 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy przerwać najpóźniej po 12 miesiącach ciągłego leczenia przeciwwirusowego, aby ponownie ocenić częstość występowania i nasilenie zakażeń. Minimalny czas trwania leczenia przed dokonaniem ponownej oceny powinien obejmować dwa nawroty. Pacjenci, u których przebieg choroby nie uległ znaczącym zmianom, mogą wznowić leczenie supresyjne.

Hamowanie nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów dorosłych z osłabioną odpornością

500 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Podając produkt leczniczy pacjentom z zaburzeniami czynności nerek należy zwrócić szczególną uwagę na dawkowanie, ponieważ zmniejszony klirens pencyklowiru jest związany z osłabioną czynnością nerek, ocenianą na podstawie klirensu kreatyniny. Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów dorosłych z zaburzeniami czynności nerek przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów dorosłych z zaburzeniami czynności nerek

Wskazanie i zwykły schemat dawkowania	Klirens kreatyniny [ml/min]	Zmodyfikowany schemat dawkowania
Półpasiec u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością		
500 mg trzy razy na dobę przez 7 dni	≥60	500 mg trzy razy na dobę przez 7 dni
	40 do 59	500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni
	20 do 39	500 mg raz na dobę przez 7 dni
	< 20	250 mg raz na dobę przez 7 dni
	pacjenci hemodializowani	250 mg po każdej dializie przez 7 dni
Półpasiec u pacjentów dorosłych z osłabioną odpornością		
500 mg trzy razy na dobę przez 10 dni	≥60	500 mg trzy razy na dobę przez 10 dni
	40 do 59	500 mg dwa razy na dobę przez 10 dni
	20 do 39	500 mg raz na dobę przez 10 dni
	<20	250 mg raz na dobę przez 10 dni

	Pacjenci hemodializowani	250 mg po każdej dializie przez 10 dni
Opryszczka narządów płciowych u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością – pierwsze wystąpienie opryszczki narządów płciowych		
250 mg trzy razy na dobę przez 5 dni	≥40	250 mg trzy razy na dobę przez 5 dni
	20 do 39	250 mg dwa razy na dobę przez 5 dni
	<20	250 mg raz na dobę przez 5 dni
	pacjenci hemodializowani	250 mg po każdej dializie przez 5 dni
Opryszczka narządów płciowych u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością – leczenie nawrotów opryszczki narządów płciowych		
125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni	≥20	125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni
	<20	125 mg raz na dobę przez 5 dni
	pacjenci hemodializowani	125 mg po każdej dializie przez 5 dni
Opryszczka narządów płciowych u pacjentów dorosłych z osłabioną odpornością – leczenie nawrotów opryszczki narządów płciowych		
500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni	≥ 40	500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni
	20 do 39	500 mg raz na dobę przez 7 dni
	< 20	250 mg raz na dobę przez 7 dni
	pacjenci hemodializowani	250 mg po każdej dializie przez 7 dni
Hamowanie nawrotów opryszczki narządów płciowych u pacjentów dorosłych z prawidłową odpornością		
250 mg dwa razy na dobę	≥40	250 mg dwa razy na dobę
	20 do 39	125 mg dwa razy na dobę
	<20	125 mg raz na dobę
	pacjenci hemodializowani	125 mg po każdej dializie

**Hamowanie nawrotów
opryszczki narządów płciowych
u pacjentów dorosłych z
osłabioną odpornością**

500 mg dwa razy na dobę	≥40	500 mg dwa razy na dobę
	20 to 39	500 mg raz na dobę
	<20	250 mg raz na dobę
	pacjenci hemodializowani	250 mg po każdej dializie

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek poddawani hemodializie

Czterogodzinna hemodializa zmniejszała stężenie pencyklowiru w osoczu do 75%. Famcyklowir należy podawać natychmiast po zakończeniu dializy. Zalecane dawkowanie u pacjentów hemodializowanych podano w Tabeli 1.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie jest konieczna modyfikacja dawki, o ile nie występują zaburzenia czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Famvir nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Famvir można podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nadwrażliwość na pencyklowir.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkty 4.2 i 4.9).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano stosowania famcyklowiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów przemiana famcyklowiru w jego czynny metabolit, pencyklowir, może być zaburzona, co powoduje mniejsze stężenie pencyklowiru w osoczu i w wyniku mniejszą skuteczność famcyklowiru.

Stosowanie w leczeniu półpaśca

Szczególnie u pacjentów z osłabioną odpornością należy ściśle kontrolować odpowiedź kliniczną. Należy rozważyć dożylnie leczenie przeciwwirusowe, jeśli reakcję na terapię doustną uzna się za niewystarczającą.

Pacjentom z półpaścem z powikłaniami, tzn. u których zakażeniem objęta jest jama brzuszna, występuje rozlane zakażenie półpaścem, neuropatie ruchowe, zapalenie mózgu lub powikłania ze strony układu krążenia, należy stosować dożylnie leczenie przeciwwirusowe.

Ponadto pacjentom z osłabioną odpornością i zakażeniem półpaścem ocznym lub pacjentom z grupy wysokiego ryzyka rozsiewu choroby i zająć narządów jamy brzusznej, należy stosować dożylne leczenie przeciwwirusowe.

Przenoszenie opryszczki narządów płciowych

Pacjenci z objawami opryszczki narządów płciowych powinni powstrzymać się od współżycia seksualnego, nawet po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego. W czasie leczenia produktem leczniczym Famvir nawracających zakażeń narządów płciowych wirusem opryszczki, częstość przenoszenia zakażenia ulega istotnemu zmniejszeniu. Jednak nawet mimo leczenia, przeniesienie zakażenia jest możliwe. Dlatego, oprócz leczenia famcyklowirem, zaleca się, aby pacjenci zachowali ostrożność podczas kontaktów seksualnych.

Inne

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na famcyklowir

Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji.

Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększenie stężenia pencyklowiru, czynnego metabolitu famcyklowiru w osoczu, poprzez konkurowanie w procesie eliminacji.

Z tego względu należy obserwować, czy u pacjenta otrzymującego famcyklowir w dawce 500 mg trzy razy na dobę jednocześnie z probenecydem, nie występują objawy toksyczności. Jeśli u pacjenta wystąpią silne zawroty głowy, senność, splątanie lub inne zaburzenia czynności układu nerwowego, można rozważyć zmniejszenie dawki famcyklowiru do 250 mg trzy razy na dobę.

Aby doszło do przekształcenia famcyklowiru w jego czynny metabolit, pencyklowir, konieczna jest oksydaza aldehydowa. Wykazano, że silnym inhibitorem tego enzymu *in vitro* jest raloksyfen. Jednoczesne podawanie raloksyfenu może wpływać na powstawanie pencyklowiru, a tym samym na skuteczność famcyklowiru. Należy kontrolować skuteczność kliniczną leczenia przeciwwirusowego, gdy raloksyfen jest podawany jednocześnie z famcyklowirem.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych (wyniki uzyskane z mniej niż 300 ciąż) dotyczących stosowania famcyklowiru u kobiet w ciąży. Na podstawie tych ograniczonych informacji można stwierdzić, że analiza zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych przypadków ciąży nie dostarczyła dowodów na to, że produkt powoduje jakiekolwiek specyficzne wady płodu lub wady wrodzone. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego embriotoksycznego ani teratogennego działania famcyklowiru lub pencyklowiru (czynnego metabolitu famcyklowiru). Famcyklowir można stosować w okresie ciąży wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

Laktacja

Nie wiadomo, czy famcyklowir przenika do mleka kobiet karmiących. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że pencyklowir jest wydzielany z mlekiem samic. Jeśli u kobiety w ciąży konieczne jest podanie famcyklowiru, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Badania kliniczne wskazują na brak wpływu famcyklowiru na płodność mężczyzn po długotrwałym leczeniu doustną dawką 250 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak jeśli u pacjenta w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Famvir występują zawroty głowy, senność, splątanie lub inne zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych zgłaszano bóle głowy i nudności, których nasilenie było zazwyczaj lekkie lub umiarkowane i które pojawiały się z podobną częstością u pacjentów przyjmujących placebo. Wszystkie inne działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

W sumie famcyklowir w zalecanych dawkach podano 1587 pacjentom uczestniczącym w badaniach kontrolowanych placebo (n=657) i substancją czynną (n=930). Badania te poddano analizie retrospektywnej, aby określić częstość występowania wszystkich wymienionych niżej działań niepożądanych. W przypadku działań niepożądanych, których w ogóle nie obserwowano w tych badaniach, górna granica 95% przedziału ufności nie powinna przekroczyć 3/X (zgodnie z „regułą trzech”), gdzie X stanowi całą próbę badaną (n=1587).

Działania niepożądane (Tabela 2) zostały uporządkowane według częstości występowania, zgodnie z następującymi kryteriami: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Tabela 2. Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	małopłytkowość
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	splątanie
Rzadko:	omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	ból głowy
Często:	zawroty głowy, senność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Rzadko:	żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	wysypka, świąd
Niezbyt często:	pokrzywka, ciężkie reakcje skórne* (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)

* Nigdy nie zgłaszane w badaniach klinicznych; kategoria powstała na podstawie „reguły trzech”

Podsumowując, działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z osłabioną odpornością były podobne do raportowanych w populacji pacjentów z prawidłową odpornością. Nudności, wymioty i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby notowano częściej, zwłaszcza po podaniu większych dawek.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania famcyklowiru są ograniczone. W przypadku przedawkowania należy rozpocząć leczenie wspomagające czynności życiowe i objawowe. Ostrą niewydolność nerek notowano rzadko u pacjentów z chorobami nerek, u których dawki famcyklowiru nie dostosowano do stopnia wydolności nerek. Pencyklowir podlega dializie; stężenie w osoczu zmniejsza się o około 75% po czterogodzinnej hemodializie.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydy i nukleotydy z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: JO5AB09

Mechanizm działania

Famcyklowir jest prolekiem pencyklowiru przeznaczonym do stosowania doustnego. Famcyklowir ulega *in vivo* szybkiemu przekształceniu w pencyklowir, który *in vitro* działa przeciw ludzkim wirusom *Herpes simplex* (HSV typ 1 i 2), *Varicella-zoster*, wirusowi Epsteina-Barr i wirusowi cytomegalii (*Cytomegalovirus*).

Działanie przeciwwirusowe podawanego doustnie famcyklowiru wykazano w kilku badaniach na modelach zwierzęcych: działanie to występuje dzięki przekształceniu do postaci pencyklowiru w warunkach *in vivo*. W komórkach zakażonych wirusem kinaza tymidynowa (TK) fosforyluje pencyklowir do monofosforanu, który następnie jest przekształcany w trójfosforan pencyklowiru pod wpływem kinazy komórkowej. Trójfosforan utrzymuje się w zakażonych komórkach przez ponad 12 godzin i hamuje wydłużanie łańcucha DNA wirusa poprzez kompetycyjne hamowanie wbudowywania trójfosforanu deoksygwanozyny w rosnący łańcuch DNA. W ten sposób dochodzi do zatrzymania replikacji DNA wirusa. W niezakażonych komórkach stężenia trójfosforanu pencyklowiru są prawie niewykrywalne. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby niezakażone wirusem komórki były narażone na terapeutyczne stężenia pencyklowiru.

Oporność

Podobnie jak w przypadku acyklowiru, najczęściej występującą formą oporności wśród szczepów HSV jest zmniejszenie wytwarzania kinazy tymidynowej. Takie szczepy będą prawdopodobnie krzyżowo odporne na pencyklowir i acyklowir.

W 11 światowych badaniach klinicznych z zastosowaniem pencyklowiru (miejscowo lub dożylnie) lub famcyklowiru u pacjentów z prawidłową lub osłabioną odpornością, w tym wśród pacjentów otrzymujących famcyklowir do 12 miesięcy, wykazano tylko niewielką ogólną częstotliwość występowania opornych na pencyklowir szczepów wirusów: 0,2% (2/913) u pacjentów z prawidłową odpornością oraz 2,1% (6/288) u pacjentów z osłabioną odpornością. Oporne szczepy wirusów stwierdzano w większości na początku leczenia lub w grupie otrzymującej placebo, a oporność pojawiła się w czasie lub po zakończeniu leczenia famcyklowirem lub pencyklowirem jedynie u dwóch pacjentów z osłabioną odpornością.

Skuteczność kliniczna

W badaniach kontrolowanych placebo i substancją czynną, z udziałem zarówno pacjentów o prawidłowej odporności, jak i pacjentów z osłabioną odpornością z półpaścem bez powikłań, famcyklowir powodował skuteczne ustępowanie zmian. W badaniu klinicznym kontrolowanym substancją czynną famcyklowir okazał się skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu półpaśca ocznego u pacjentów z prawidłową odpornością.

Skuteczność famcyklowiru u pacjentów z prawidłową odpornością i pierwszym wystąpieniem opryszczki narządów płciowych wykazano w trzech badaniach kontrolowanych substancją czynną. Wyniki dwóch badań kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów o prawidłowej odporności oraz wyniki jednego badania kontrolowanego substancją czynną z udziałem pacjentów z HIV i

nawracającymi zakażeniami wirusem opryszczki narządów płciowych wykazały skuteczność famcyklowiru.

Wyniki dwóch 12-miesięcznych badań kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów o prawidłowej odporności, wykazały, że u pacjentów leczonych famcyklowirem występowało znaczne zmniejszenie liczby nawrotów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Badania kontrolowane placebo i badania bez grupy kontrolnej placebo trwające do 16 tygodni wykazały, że famcyklowir skutecznie hamował nawroty zakażeń wirusem opryszczki narządów płciowych u pacjentów zakażonych wirusem HIV; w badaniu kontrolowanym placebo obserwowano znaczne zmniejszenie liczby dni z objawowym i bezobjawowym zakażeniem wirusem opryszczki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Wchłanianie

Famcyklowir jest doustną postacią proleku pencyklowiru, który wykazuje działanie przeciwwirusowe. Po podaniu doustnym famcyklowir wchłania się szybko i intensywnie i jest przekształcany w pencyklowir. Biodostępność pencyklowiru po doustnym podaniu famcyklowiru wynosiła 77%. Średnie maksymalne stężenie w osoczu pencyklowiru po podawanej doustnie dawce famcyklowiru 125 mg, 250 mg, 500 mg i 750 mg wyniosło odpowiednio 0,8 mikrograma/ml, 1,6 mikrograma/ml, 3,3 mikrograma/ml i 5,1 mikrograma/ml oraz wystąpiło średnio 45 minut po podaniu.

Krzywe zależności stężenia pencyklowiru od czasu są podobne po podaniu jednej dawki i kilku dawek (trzy i dwa razy na dobę), co wskazuje, że nie ma kumulacji pencyklowiru po wielokrotnym podaniu dawek famcyklowiru.

Dostępność ogólnoustrojowa (AUC) pencyklowiru, który powstaje z przekształcenia podanego doustnie famcyklowiru, nie zależy od pokarmu.

Dystrybucja

Pencyklowir i 6-deoksy pencyklowir słabo wiążą się z białkami osocza (<20%).

Metabolizm i wydalanie

Famcyklowir jest wydalany z moczem przede wszystkim w postaci pencyklowiru i 6-deoksy pencyklowiru. Nie wykrywano w moczu famcyklowiru w postaci niezmienionej. Wydalanie pencyklowiru przez nerki zachodzi w mechanizmie wydzielania kanalikowego.

Okres półtrwania pencyklowiru w fazie końcowej w osoczu, po podaniu jednej dawki lub powtarzanych dawek famcyklowiru, wynosi około 2 godziny.

Dane z badań przedklinicznych wykazały brak działania indukującego enzymy cytochromu P450 oraz brak działania hamującego CYP3A4.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z półpaścem

Półpasiec bez powikłań nie zmienia znacząco właściwości farmakokinetycznych pencyklowiru obserwowanych po doustnym podaniu famcyklowiru. Okres półtrwania pencyklowiru w osoczu w fazie końcowej u pacjentów z półpaścem wyniósł odpowiednio 2,8 godziny i 2,7 godziny, po jednej dawce i wielokrotnych dawkach famcyklowiru.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Klirens osoczowy, klirens nerkowy i stała prędkości wydalania pencyklowiru zmniejszały się liniowo wraz z osłabieniem czynności nerek, zarówno po jednej dawce jak i po dawkach wielokrotnych. U pacjentów z niewydolnością nerek konieczna jest modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Lekka i umiarkowana niewydolność wątroby nie miały wpływu na dostępność ogólnoustrojową pencyklowiru po doustnym podaniu famcyklowiru. U pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4). Nie badano właściwości farmakokinetycznych pencyklowiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów przekształcanie famcyklowiru w czynny metabolit, pencyklowir, może być zaburzone, co powoduje mniejsze stężenia pencyklowiru w osoczu i w rezultacie zmniejszoną skuteczność famcyklowiru.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Jak wynika z krzyżowego porównania badań, średnia wartość pola pod krzywą (AUC) pencyklowiru była o około 30% większa, a klirens nerkowy pencyklowiru o około 20% mniejszy po podaniu doustnym famcyklowiru ochotnikom w podeszłym wieku (65-79 lat) niż u młodszych ochotników. Różnice te mogą częściowo wynikać z różnic w czynności nerek w obu grupach wiekowych. Nie zaleca się modyfikacji dawki ze względu na wiek, chyba że czynność nerek jest zaburzona (patrz punkt 4.2).

Płeć

Obserwowano niewielkie różnice klirensu nerkowego pencyklowiru u kobiet i u mężczyzn, co przypisuje się różnicy czynności nerek zależnej od płci. Nie zaleca się modyfikacji dawki ze względu na płeć.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania oraz badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wskazują na brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

Genotoksyczność

Nie zaobserwowano genotoksyczności famcyklowiru w serii testów *in vivo* i *in vitro*, stworzonych w celu wykrywania mutacji genetycznych, uszkodzeń chromosomalnych i uszkodzeń DNA, które mogą zostać usunięte. Pencyklowir, podobnie do innych substancji tej grupy, może prowadzić do powstania uszkodzeń chromosomalnych, ale nie wywołuje mutacji genów w systemach komórkowych bakterii i ssaków. Nie ma również dowodów na nasilone usuwanie uszkodzeń DNA w warunkach *in vitro*.

Działanie rakotwórcze

Po podaniu dużych dawek samicom szczura obserwowano zwiększoną zapadalność na gruczolakoraka sutków, guza często występującego u tego gatunku szczura, wykorzystywanego do badań rakotwórczości. Nie zaobserwowano częstszej zapadalności na nowotwory u samców szczurów i myszy obu płci.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U samców szczurów, którym podawano dawkę 500 mg/kg mc. na dobę, obserwowano zaburzenia reprodukcji (w tym zmiany histopatologiczne jąder, zmiany w morfologii nasienia, zmniejszenie stężenia i ruchliwości plemników oraz zmniejszoną płodność). Ponadto w badaniach toksyczności ogólnej odnotowano zmiany zwyrodnieniowe nabłonka jąder. Zmiany te były przemijające i nie występowały po podaniu innych substancji z tej grupy. Badania na zwierzętach nie wykazywały negatywnego wpływu na płodność samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 125 mg tabletki powlekane
Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg tabletki powlekane
Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

famcyklowir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 125 mg tabletki powlekane
Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg tabletki powlekane
Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

famcyklowir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 125 mg tabletki powlekane
Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 250 mg tabletki powlekane
Famvir i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

famcyklowir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek Famvir został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Famvir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Famvir
3. Jak stosować lek Famvir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Famvir
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK FAMVIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Famvir jest lekiem przeciwwirusowym. Lek ten zatrzymuje proces namnażania się wirusa. Ponieważ wirus namnaża się w początkowej fazie zakażenia, największe korzyści z leczenia uzyskuje się przyjmując lek Famvir jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów.

Lek Famvir jest stosowany w leczeniu dwóch rodzajów zakażeń wirusowych u pacjentów dorosłych.

- Półpasiec, będący zakażeniem wirusowym wywoływanym przez wirus ospy wietrznej i półpaśca (ten sam wirus, który wywołuje ospę wietrzną). Famvir hamuje rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie, co przyspiesza proces zdrowienia.
- Lek Famvir jest również stosowany w leczeniu półpaśca obejmującego okolice wokół oczu lub samo oko (półpasiec oczny).
- Opryszczka narządów płciowych; jest to zakażenie wirusowe wywoływane przez wirus opryszczki zwykłej typu 1 lub typu 2. Zazwyczaj przenosi się drogą płciową. Wywołuje pęcherze i uczucie pieczenia lub swędzenia w okolicy narządów płciowych; może też wywoływać ból. Lek Famvir jest stosowany w leczeniu opryszczki narządów płciowych u pacjentów dorosłych. Pacjenci, u których nawroty opryszczki narządów płciowych występują często, mogą stosować lek Famvir, aby zapobiec nawrotom.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU FAMVIR

Kiedy nie stosować leku Famvir

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na famcyklowir lub którykolwiek z pozostałych składników leku Famvir, wymienionych w punkcie 6, bądź na pencyklowir (czynny metabolit famcyklowiru i składnik niektórych innych leków).

Jeśli pacjent podejrzewa, że może być uczulony, **powinien zapytać o radę lekarza.**

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Famvir

- Jeśli u pacjenta występują (lub występowały w przeszłości) zaburzenia czynności nerek. Lekarz może podjąć decyzję o podaniu mniejszej dawki leku Famvir.
- Jeżeli pacjent ma osłabioną odporność.
- Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby.

Jeśli któryś z powyższych punktów odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku Famvir.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Famvir nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Zapobieganie przenoszeniu opryszczki narządów płciowych na inne osoby

Pacjenci stosujący lek Famvir w leczeniu lub hamowaniu nawrotów zakażenia wirusem opryszczki narządów płciowych oraz pacjenci, u których opryszczka narządów płciowych wystąpiła w przeszłości, powinni stosować odpowiednie środki zabezpieczające podczas kontaktów seksualnych, w tym stosować prezerwatywy. Jest to ważne w zapobieganiu przenoszeniu zakażenia na inne osoby. Nie należy podejmować współżycia płciowego, jeśli u pacjenta występują bolesne zmiany lub pęcherze na narządach płciowych.

Stosowanie leku Famvir z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków, należy o tym koniecznie powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie.

- Raloksyfen (stosowany zapobiegawczo i leczniczo w osteoporozie).
- Probenecyd (stosowany w leczeniu dużych stężeń kwasu moczowego we krwi w przebiegu dny moczanowej lub w celu zwiększenia we krwi stężenia antybiotyków z grupy penicylin) lub jakiegokolwiek inny lek, który może wpływać na nerki.

Stosowanie leku Famvir z jedzeniem i piciem

Lek Famvir można zażywać w trakcie posiłków lub bez jedzenia.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, powinna poinformować o tym lekarza. Nie stosuje się leku Famvir u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz udzieli informacji na temat ewentualnego ryzyka związanego z przyjmowaniem leku Famvir w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poinformować o tym lekarza. Nie stosuje się leku Famvir podczas karmienia piersią, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz omówi z pacjentką temat ewentualnego ryzyka związanego z przyjmowaniem leku Famvir w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Famvir może powodować zawroty głowy, senność lub splątanie. Jeśli w czasie przyjmowania leku Famvir wystąpi u pacjenta którykolwiek z tych objawów, **nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.**

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Famvir

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, np. laktozy, pacjent powinien porozumieć się z lekarzem przed przyjęciem leku. Tabletki leku Famvir 125 mg, 250 mg, 500 mg (w zależności od kraju) zawierają laktozę.

3. JAK STOSOWAĆ LEK FAMVIR

Lek Famvir należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

- Dawka dobową i długość leczenia zależą od rodzaju zakażenia – patrz niżej. Lekarz zaleci dawkę właściwą dla danego pacjenta.
- Aby uzyskać najlepsze rezultaty, leczenie należy rozpoczynać jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych.
- Pacjent z objawami opryszczki narządów płciowych nie powinien podejmować żadnych kontaktów seksualnych z innymi osobami – nawet, jeśli rozpoczął już leczenie lekiem Famvir. Jest to związane z ryzykiem przeniesienia zakażenia opryszczki na partnera.
- Jeżeli pacjent ma problemy z nerkami lub miał je w przeszłości, lekarz może zalecić przyjmowanie mniejszej dawki leku Famvir.

Dawkowanie w półpaści

U pacjentów z prawidłową odpornością zalecana dawka wynosi

- jedną tabletkę 500 mg trzy razy na dobę przez siedem dni.

U pacjentów z osłabioną odpornością zalecana dawka wynosi

- jedną tabletkę 500 mg trzy razy na dobę przez dziesięć dni.

Dawkowanie w opryszczce narządów płciowych

Dawka zależy od stanu układu odpornościowego oraz od fazy zakażenia.

U pacjentów z prawidłową odpornością, dawkowanie jest następujące:

Pierwsze wystąpienie choroby, zalecana dawka to:

- jedna tabletka 250 mg trzy razy na dobę przez pięć dni.

W leczeniu nawrotów zalecana dawka to:

- jedna tabletka 125 mg dwa razy na dobę przez pięć dni.

W zapobieganiu nawrotom zalecana dawka to:

- jedna tabletka 250 mg dwa razy na dobę.

Lekarz poinformuje pacjenta jak długo kontynuować przyjmowanie tabletek.

U pacjentów z osłabioną odpornością dawkowanie jest następujące:

W leczeniu występującego zakażenia zalecana dawka leku to:

- jedna tabletka 500 mg dwa razy na dobę przez siedem dni.

W zapobieganiu nawrotom dawka wynosi

- jedna tabletka 500 mg dwa razy na dobę.

Lekarz poinformuje pacjenta jak długo kontynuować przyjmowanie tabletek.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Famvir

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Famvir lub jeżeli inna osoba przypadkowo zażyje tabletki, należy natychmiast udać się do lekarza lub do szpitala. Należy pokazać personelowi szpitalnemu opakowanie leku Famvir.

Zażycie większej ilości leku Famvir może mieć wpływ na nerki. U pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do niewydolności nerek, jeśli dawka nie zostanie właściwie zmniejszona.

Pominięcie zażycia leku Famvir

W przypadku pominięcia dawki leku Famvir, należy przyjąć zaplanowaną dawkę tak szybko, jak to możliwe. Następnie należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem. Nie należy jednak przyjmować

dwóch dawek w odstępie mniejszym niż 1 godzina, w takim przypadku należy pominąć zapomnianą dawkę leku. Ponadto nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Famvir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane wywoływane przez lek Famvir są zwykle lekkie lub umiarkowane.

Częstość występowania wymienionych niżej działań niepożądanych jest określona według następującej konwencji:

- bardzo często (występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów)
- często (występują u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występują rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

Ciężkie działania niepożądane leku Famvir

- **Nasilone powstawanie pęcherzy** na skórze lub błonach śluzowych warg, oczu, ust, przewodów nosowych i narządów płciowych (mogą to być objawy ciężkich skórnych reakcji alergicznych, częstość występowania patrz niżej).
- **Niewyjaśnione siniaki**, zaczerwienione lub fioletowe plamy na skórze lub **krwawienie z nosa** (mogą to być objawy zmniejszenia się liczby płytek krwi, częstość występowania patrz niżej).

Należy natychmiast poinformować lekarza lub zgłosić się na izbę przyjęć najbliższego szpitala, jeżeli wystąpi którykolwiek z przedstawionych wyżej objawów.

Bardzo częste działania niepożądane

- Ból głowy

Częste działania niepożądane

- Nudności
- Wymioty
- Zawroty głowy
- Senność
- Wysypka
- Świąd
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Niezbyt częste działania niepożądane

- Splątanie
- Ciężkie reakcje skórne

Rzadkie działania niepożądane

- Omamy (widzenie lub słyszenie rzeczy, których nie ma)
- Zażółcenie skóry i (lub) oczu
- Mała liczba płytek krwi

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK FAMVIR

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

- Nie stosować leku Famvir po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- [Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
- Nie stosować leku Famvir, jeśli widoczne są oznaki uszkodzenia lub prób otwarcia opakowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani do domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Famvir

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Jak wygląda lek Famvir i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]