

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMELE FARMACEUTICE,
CONCENTRAȚIILE, CĂILE DE ADMINISTRARE ALE MEDICAMENTELOR,
DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Statul Membru UE / AEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 125 mg – Filmdabletten	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 250 mg – Filmdabletten	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Austria	Famvir 500 mg – Filmdabletten	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Cipru	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipru	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Cipru	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cipru	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danemarca	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danemarca	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru UE / AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlanda	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlanda	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlanda	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Franța	Oravir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Franța	Oravir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Germania	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru UE / AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Germania	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Germania	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Germania	Famciclovir-SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Germania	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Germania	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru UE / AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grecia	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungaria	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungaria	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danemarca	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danemarca	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru UE / AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	750 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru UE / AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Italia	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italia	Famciclovir Sandoz	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germania	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Olanda	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru UE / AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Olanda	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Olanda	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Olanda	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spania	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spania	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spania	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spania	Famvir	750 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suedia	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

<u>Statul Membru UE / AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suedia	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suedia	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	125 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	250 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	500 mg	Comprimate filmate	Administrare orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	Famvir	750 mg	Comprimate filmate	Administrare orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU FAMVIR ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Famvir (famciclovir) a fost inclus pe lista produselor pentru armonizarea RCP-urilor, fiind declanșată o procedură de sesizare pentru soluționarea divergențelor și armonizarea RCP-urilor autorizate la nivel național în întreaga Europă. Domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a inclus toate concentrațiile (125 mg, 250 mg, 500 mg și 750 mg) și autorizațiile.

Famciclovir este un precursor medicamentos oral al analogului nucleozidic antiviral penciclovir, care acționează împotriva virusului herpes simplex de tipurile 1 (VHS-1) și 2 (VHS-2) și a virusului varicelo-zosterian (VVZ).

În urma administrării orale, famciclovir suferă o metabolizare extinsă de prim pasaj transformându-se în penciclovir. Biodisponibilitatea absolută a penciclovirului după administrarea famciclovirului este de 77%.

În celulele infectate, penciclovir este convertit rapid prin intermediul timidin-kinazei virale în penciclovir monofosfat care, la rândul său, este convertit în penciclovir trifosfat de către kinazele celulare. Penciclovir trifosfat se aseamănă deoxiguanozinei trifosfat (dGTP), o componentă a ADN-ului. Polimeraza ADN-ului viral încorporează din greșeală analogul nucleozidic penciclovir trifosfat în spirala în creștere a ADN-ului viral în loc de dGTP, ceea ce conduce la terminarea catenei de ADN viral și oprirea replicării virale. Prin urmare, penciclovir este virustatic. Penciclovir își atinge concentrația plasmatică maximă în decurs de 1 oră de la administrare.

Secțiunea 4.1 Indicații terapeutice

Au fost identificate mai multe indicații pentru Famvir în RCP-urile diferitelor state membre.

După analizarea datelor disponibile și a cunoștințelor științifice actuale, CHMP a considerat următoarele indicații drept indicații armonizate:

Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) – herpes zoster

Famvir este indicat pentru

- tratamentul herpesului **zoster** și zosterului **oftalmic** la adulți **imunocompetenți** (a se vedea secțiunea 4.4)
- tratamentul herpesului zoster la adulți **imunocompromiși** (a se vedea secțiunea 4.4)

Infecții cu virusul herpes simplex (VHS) – herpes genital

Famvir este indicat pentru

- tratamentul **primului** episod și episoadelor **recurente** de herpes genital la adulți **imunocompetenți**
- tratamentul episoadelor **recurente** de herpes genital la adulți **imunocompromiși**
- supresia herpesului genital **recurent** la adulți **imunocompetenți** și **imunocompromiși**

Nu au fost realizate studii clinice la pacienți infectați cu VHS imunocompromiși din alte cauze decât infecția cu HIV¹ (a se vedea secțiunea 5.1).

În continuare este prezentată o analiză detaliată a discuțiilor avute pentru fiecare indicație.

a) HERPES ZOSTER LA ADULȚI IMUNOCOMPETENȚI ȘI IMUNOCOMPROMIȘI

Studiile-pivot 007 și 008 au format baza dosarelor inițiale de înregistrare. Studiul 007 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, cu dublă mascare a medicației, controlat prin substanță activă. Studiul 008 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat prin placebo. În ambele studii au fost înscrși pacienți imunocompetenți cu herpes zoster necomplicat. Criteriul principal de evaluare a eficacității în ambele studii a fost timpul până la acoperirea completă cu cruste a leziunilor în regiunea dermatomală afectată primară la populația cu intenție de tratament (ITT). Criteriile secundare de evaluare au inclus

¹ HIV: virusul imunodeficienței umane

timpul până la dispariția fiecăreia din vezicule, ulceratii și cruste, durata eliminării virale, timpul până la dispariția durerii acute și durata nevralgiei post-herpetice (NPH).

Studiul 008 a demonstrat diferențe statistic semnificative între famciclovir 750 mg TID (*ter in die*, de trei ori pe zi) și placebo în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, precum și mai multe criterii secundare de evaluare. Alegerea placeboului drept comparator a fost însă considerată discutabilă, având în vedere opțiunea disponibilă de tratament activ (aciclovir). CHMP a fost de acord că famciclovir a determinat o reducere semnificativă a timpului până la dispariția semnelor cutanate de herpes zoster. În tratamentul acut al herpesului zoster, famciclovir 750 mg TID a prezentat un timp mai scurt până la acoperirea completă cu cruste decât placebo și ambele doze, de 750 mg și 500 mg TID, au micșorat timpul până la dispariția veziculelor și timpul până la dispariția ulceratiilor. S-a considerat că structura studiului 007 prezintă unele deficiențe. Nu a fost demonstrată superioritatea pentru măsurătorile principale ale efectelor și nu s-au putut trage concluzii privind non-inferioritatea pe baza rezultatelor nediferite statistic. Cu toate acestea, datele au fost considerate utile.

Studiul 086 a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu dublă mascare a medicației, controlat prin substanță activă. Pacienții au fost înscriși dacă erau imunocompromiși în urma transplantului de măduvă osoasă sau de organe solide sau a tratamentului oncologic și prezentau herpes zoster necomplicat.

Parametrul principal de eficacitate a fost proporția pacienților cu leziuni noi apărute în timpul tratamentului cu medicație de studiu. Parametrii secundari de eficacitate au inclus timpul până la acoperirea completă cu cruste a leziunilor, timpul până la vindecarea completă și evaluări ale durerii și răspândirii. Famciclovir a fost eficient în tratamentul herpesului zoster la pacienții imunocompromiși. Acesta a fost echivalent cu aciclovir în prevenirea formării de noi leziuni și nu au existat diferențe semnificative între cele 2 grupuri de tratament la oricare din parametri de eficacitate. De asemenea, frecvența redusă de dozare a famciclovirului a oferit o mai mare acceptabilitate pentru pacienți. Cu toate acestea, s-a remarcat că, deși rezultatele criteriilor secundare de evaluare nu au indicat o diferență, studiul nu a fost conceput statistic pentru demonstrarea non-inferiorității. Pe baza datelor disponibile, CHMP a fost de acord ca indicația „tratamentul herpesului zoster la pacienți imunocompetenți și imunocompromiși” să fie recomandată.

b) ZOSTER OFTALMIC LA ADULȚI IMUNOCOMPETENȚI

Studiul 098 a fost un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu dublă mascare a medicației, care a comparat famciclovir 500 mg TID cu aciclovir 800 mg de 5 ori pe zi. Au fost înscriși pacienți cu herpes zoster localizat care afectează ramura oftalmică a nervului trigemen. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost proporția pacienților care au prezentat o manifestare oculară pe durata studiului (fază de tratament de 7 zile și perioadă de urmărire de 6 luni).

Proporția pacienților care au prezentat o manifestare oculară pe durata studiului a fost similară la grupurile care au primit famciclovir și aciclovir. Proporția pacienților cu manifestări oculare severe a fost, de asemenea, similară în ambele grupuri de tratament. Procentul de pacienți care au prezentat o pierdere a acuității vizuale pe durata studiului a fost de două ori mai mare la pacienții tratați cu aciclovir decât la cei care au primit famciclovir. În ceea ce privește criteriul principal sau criteriile secundare de evaluare a eficacității, nu s-au înregistrat diferențe semnificative.

CHMP a fost de acord că tratamentele active determină o reducere a ratei de complicații ale zosterului oftalmic; amplexarea acesteia rămâne totuși discutabilă. La momentul respectiv, beneficiile clinice ale tratamentului cu aciclovir fuseseră bine stabilite, iar aciclovir reprezenta tratamentul standard pentru reducerea la minimum a complicațiilor oculare asociate cu zosterul oftalmic. Prin urmare, nu a fost inclusă o ramură cu placebo, ceea ce generează observații insuficiente cu privire la eficacitatea absolută a agenților antivirali în prevenirea complicațiilor oculare în cadrul acestui studiu. Cu toate acestea, în comparație cu rapoartele din literatura de specialitate privind pacienții netratați sau pacienții tratați cu placebo, famciclovir a părut să reducă manifestările oculare importante.

CHMP a fost de acord că indicația „tratamentul zosterului oftalmic la pacienți imunocompetenți” este confirmată de datele disponibile.

c) HERPES GENITAL, PRIMUL EPISOD ȘI EPISOADE RECURENTE LA ADULȚI IMUNOCOMPETENȚI ȘI EPISOADE RECURENTE LA ADULȚI IMUNOCOMPROMIȘI

Studiile 004, 011 și 040 au fost studii multicentrice randomizate. Aciclovir a fost utilizat drept comparator, iar criteriul principal de evaluare a eficacității a fost timpul până la încetarea eliminării virale. Studiile 035 și 036 au fost studii multicentrice, randomizate, dublu-oarbe, controlate prin placebo, concepute să compare eficacitatea și siguranța a 3 doze de famciclovir (125 mg, 250 mg, 500 mg) cu placebo în tratamentul acut al unui episod recurent de herpes genital. Era necesar ca pacienții să prezinte leziuni în zona genitală. Aceste studii au demonstrat că famciclovir este semnificativ superior față de placebo în tratamentul herpesului genital recurent. Cu toate acestea, selecția grupurilor de control cu placebo pentru ambele studii a ridicat semne de întrebare. Studiile-pivot au fost realizate cu diferite ramuri de dozare a famciclovirului.

Studiul 083 a fost prezentat pentru a demonstra eficacitatea pacienților imunocompromiși infectați cu virusul herpes simplex. Acesta a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat prin aciclovir, dublu-orb, cu dublă mascare a medicației, care a comparat famciclovir cu aciclovir în tratamentul episodic inițiat la clinică al infecțiilor muco-cutanate recurente cu virusul herpes simplex la pacienți infectați cu HIV. Pentru parametrul principal de eficacitate, au fost utilizate intervale de încredere pentru diferența în materie de proporții (famciclovir minus aciclovir) cu scopul de a evalua efectele terapeutice. Famciclovir era considerat echivalent cu aciclovir dacă limita superioară a intervalului de încredere bilateral de 95% era mai mică de 15%. Variabilele secundare au inclus proporția pacienților care au dezvoltat noi leziuni în timpul perioadei de studiu (incluzând timpul în care nu li s-a administrat medicație de studiu), timpul până la vindecarea completă, timpul până la încetarea eliminării virale și timpul până la dispariția durerii asociate leziunilor. Studiul 083 a demonstrat că famciclovir este la fel de eficient ca aciclovirul împotriva herpesului simplex la pacienții seropozitivi.

CHMP a fost de acord că indicația „tratamentul primului episod și al episoadelor recurente de herpes genital la pacienți imunocompetenți și tratamentul episoadelor recurente de herpes genital la pacienți imunocompromiși” este confirmată de datele disponibile.

d) SUPRESIA HERPESULUI GENITAL RECURENT LA ADULȚI IMUNOCOMPETENȚI ȘI IMUNOCOMPROMIȘI

Pentru a confirma beneficiul terapeutic al famciclovirului în tratamentul supresiv al herpesului genital, au fost prezentate un studiu de stabilire a dozei (studiul 024) și două studii-pivot (studiile 033 și 049) la pacienți imunocompetenți și un studiu de stabilire a dozei (studiul 102) la pacienți imunocompromiși.

Toate studiile privind supresia herpesului genital au fost controlate prin placebo. Studiile-pivot 033 și 049 la pacienți imunocompetenți au fost randomizate, dublu-oarbe, controlate prin placebo. Pacienții care au întrunit criteriile de eligibilitate au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie famciclovir (125 mg TID, 250 mg BID sau 250 mg TID), fie placebo timp de 52 de săptămâni. Populația de studiu a cuprins pacienți care erau candidați pentru tratamentul supresiv. Rezultatele din studiile 033 și 049 au prezentat un efect semnificativ al famciclovirului în ceea ce privește supresia herpesului genital recurent.

Studiul 024 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat prin placebo care a investigat timpul până la prima recidivă. Rezultatele au demonstrat că ambele regimuri de administrare BID (*bis in die*, de două ori pe zi) (125 și 250 BID) au fost semnificativ superioare față de placebo. Majoritatea analizelor efectuate au demonstrat că doar famciclovir 250 mg BID a prezentat rezultate semnificativ superioare față de placebo.

Studiul 102 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat prin placebo, încrucișat, de evaluare a siguranței și eficacității famciclovirului oral în supresia herpesului genital recurent simptomatic și asimptomatic la pacienți infectați cu HIV. Participanții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie famciclovir 500 mg, fie placebo de două ori pe zi timp de 8 săptămâni, după care a urmat o perioadă de eliminare de 7 zile și apoi o a doua perioadă de 8 săptămâni în care pacienții au primit regimul de tratament pe care nu îl primiseră în prima perioadă. Parametrul principal de eficacitate a fost numărul (%) de zile de eliminare virală din zonele anogenitale. Parametrii secundari de eficacitate-cheie au fost numărul (%) de zile de eliminare virală din orice zonă și numărul (%) de zile de eliminare virală în funcție de zonă în timpul fiecărei perioade de tratament.

Toți pacienții care au inițiat tratamentul cu medicația de studiu în perioada 1 au fost incluși în analiza ITT pentru perioada respectivă. Au existat 48 de pacienți înscriși și tratați. Dintre aceștia, doar 27 au încheiat studiul. În total, 14 pacienți au fost retrași în perioada 1 și 7 au fost retrași în perioada 2. Nu s-au observat diferențe între grupurile de tratament în ceea ce privește momentul retragerii. Durata studiului a fost considerată prea scurtă pentru a permite o evaluare viabilă a eficacității profilactice a famciclovirului. Cu toate acestea, s-a remarcat că proporția pacienților tratați cu placebo care au prezentat eliminarea virusului din zonele anogenitale în perioada 1 a fost de aproximativ 4 ori mai mare decât cea a pacienților tratați cu famciclovir care au prezentat eliminare virală la nivel anogenital, iar diferențele dintre grupurile de tratament în ceea ce privește proporțiile pacienților cu eliminare au fost statistic semnificative atât în analizele pentru perioada 1, cât și în cele încrucișate.

CHMP a recunoscut că nu a fost realizat niciun studiu comparativ cu aciclovir. Cu toate acestea, a fost de acord că indicația „supresia herpesului genital recurent la adulți imunocompetenți și imunocompromiși” este confirmată de datele disponibile.

Secțiunea 4.2: Doze și mod de administrare

HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER LA ADULȚI IMUNOCOMPETENȚI

Au fost investigate mai multe doze și regimuri (BID, TID) în diferite studii clinice. Pe baza datelor disponibile, CHMP a considerat că regimul de 500 mg TID pare să fie mai eficace decât regimul de 250 mg TID în ceea ce privește criteriile de evaluare investigate. Regimul de 750 mg TID nu a demonstrat niciun avantaj față de regimul de 500 mg TID.

CHMP a aprobat doza de 500 mg TID în decursul unei perioade de 7 zile pentru această indicație.

HERPES ZOSTER LA ADULȚI IMUNOCOMPROMIȘI

În cadrul studiului 086, pacienții imunocompromiși cu herpes zoster au fost tratați cu famciclovir 500 mg TID timp de 10 zile sau cu aciclovir 800 mg TID timp de 10 zile. Regimul de dozare cu famciclovir 500 mg TID a fost ales drept cel care reprezintă doza maximă aprobată pentru herpesul zoster la pacienții imunocompetenți. A fost aleasă durata de tratament de 10 zile pentru a crește la maximum eficacitatea la această populație „cu risc”.

CHMP a considerat că studiul prezentat în sprijinul acestei indicații (086) are mai multe deficiențe (de exemplu, criteriul principal de evaluare a eficacității „formarea de noi leziuni în timpul administrării medicației” cu relevanță discutabilă, studiul nu a fost conceput statistic pentru compararea criteriilor secundare de evaluare), dar datele au indicat o eficacitate similară pentru famciclovir și aciclovir 5 x 800 mg/zi. Regimul propus (500 mg BID) corespunde, de asemenea, recomandărilor actuale și RCP-urilor din marea majoritate a statelor membre.

ZOSTER OFTALMIC LA ADULȚI IMUNOCOMPETENȚI

În cadrul studiului 098, doza de famciclovir 500 mg TID s-a dovedit a fi non-inferioară față de aciclovir 5 x 800 mg/zi. S-a remarcat că această doză corespunde, de asemenea, recomandărilor actuale din literatura de specialitate (*Dworkin RH et al*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Supl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Supl. 2): 35A-39A). Nu s-a observat niciun dezacord privind regimul de dozare pentru această indicație între statele membre. CHMP a remarcat că studiul 098 pare acceptabil din punct de vedere al structurii, precum și al rezultatelor. Doza sugerată de 500 mg TID famciclovir timp de 7 zile ar putea fi aprobată.

HERPES GENITAL

ADULȚI IMUNOCOMPETENȚI

EPISODUL ÎNȚĂL (PRIMUL EPISOD)

Au fost investigate mai multe doze în cadrul studiilor-pivot (004, 011, 040). Nu au fost observate diferențe statistic semnificative între toate grupurile de doze de famciclovir și aciclovir pentru niciunul din parametrii principali de eficacitate în niciunul din cele trei studii clinice. În cadrul studiului 004, doza de 750 mg TID famciclovir nu a fost superioară față de doza de 250 mg TID sau doza de 500 mg TID în ceea ce privește criteriile principale de evaluare a eficacității și nu a fost inclusă în studiile ulterioare.

Pentru grupul de doză de 125 mg famciclovir, a părut să se înregistreze o scădere a eficacității la unele criterii de evaluare în comparație cu grupurile mai mari de doze, care a fost unitară între cele două studii. Doza de famciclovir 125 mg a părut, de asemenea, să fie inferioară față de dozele mai mari la pacienții primari care prezentau noi leziuni după începutul tratamentului antiviral. Întrucât pacienții primari prezintă, de obicei, un prim episod mai sever decât pacienții care prezintă un episod recurent (Sacks 1995), s-a considerat că o doză inițială de 125 mg famciclovir ar fi mai puțin eficace decât o doză mai mare. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește rezultatele de eficacitate între dozele de famciclovir de 250 mg și 500 mg. Toate dozele de famciclovir au fost bine tolerate, fără diferențe legate de natura sau frecvența reacțiilor adverse între diferitele doze de famciclovir. Prin urmare, doza de famciclovir de 250 mg a fost selectată drept doza minimă eficace pentru tratarea primului episod de herpes genital.

TRATAMENTUL EPISODIC AL HERPESULUI RECURENT ȘI SUPRESIA HERPESULUI RECURENT

Nu s-au observat neconcordanțe în ceea ce privește tratamentul episodic între statele membre, prin urmare, o doză de 125 mg de două ori pe zi timp de cinci zile a fost considerată drept o posologie acceptabilă pentru această indicație.

În ceea ce privește supresia, doza de 250 mg BID este în concordanță cu orientările existente. Trei regimuri au fost investigate în cele două studii-pivot: 125 mg TID, 250 mg BID, 250 mg TID. Toate regimurile au fost superioare față de placebo în ceea ce privește cele două criterii principale de evaluare, iar acestea au fost considerate relevante. În cadrul studiilor 033 și 049, s-a remarcat că nu a fost observat un raport doză/răspuns.

CHMP a remarcat că doza zilnică recomandată pentru tratamentul episodic al herpesului genital recurent (125 mg BID) la pacienții imunocompetenți este mai mică decât doza recomandată pentru supresie (250 mg BID). Dozele selectate pentru tratamentul episodic și supresia herpesului genital recurent la pacienții imunocompetenți au fost stabilite în studii duplicate, cu doze multiple, controlate prin placebo.

Au fost prezentate două studii (035 și 036) pentru examinarea a trei doze (125 mg, 250 mg și 500 mg BID timp de cinci zile) pentru tratamentul episodic al herpesului genital recurent la pacienții imunocompetenți. Toate cele trei doze au fost semnificativ superioare față de placebo în ceea ce privește timpul până la vindecarea leziunilor, dispariția simptomelor și timpul până la încetarea eliminării virale. Nu au existat diferențe în materie de eficacitate între cele trei grupuri de doze active. În general, nu au existat diferențe în ceea ce privește natura, frecvența sau severitatea reacțiilor adverse între cele trei grupuri de doze active sau placebo. Prin urmare, doza de 125 mg a fost identificată drept doza minimă eficace.

Regimul de dozare pentru supresia herpesului genital recurent la pacienții imunocompetenți a fost, de asemenea, investigat în cadrul a trei studii. Un studiu cu doză variabilă (024) a constatat că ambele regimuri, de 125 mg și 250 mg BID, au fost semnificativ superioare față de placebo. Cu toate acestea, doza de 250 mg BID a avut cel mai însemnat efect asupra supresiei în analiza timpului până la prima recidivă confirmată clinic a herpesului genital.

Deși pare paradoxal faptul că doza recomandată pentru suprimarea recurenței herpesului genital este mai mare decât cea utilizată pentru tratarea acutizării active a unei recidive, criteriul de evaluare-cheie

a fost timpul până la recidiva confirmată clinic. În ceea ce privește acest criteriu de evaluare, doza de 250 mg BID a fost superioară față de doza de 125 mg BID.

În cadrul studiilor-pivot 033 și 049, doza de 250 mg BID a fost evaluată alături de dozele de 125 mg TID și 250 mg TID. Toate regimurile de dozare au fost eficace în comparație cu placebo și similare unul altuia pe baza timpului până la prima recidivă confirmată clinic și a proporției pacienților fără episoade de leziuni confirmate virologic la 6 luni.

Pe baza rezultatelor acestor trei studii, a fost selectată doza de 250 mg BID pentru supresia herpesului genital, deoarece era superioară regimurilor de administrare o dată pe zi și de 125 mg BID în cadrul studiului 024, eficacitatea sa a fost demonstrată în toate cele trei studii și nu a existat niciun avantaj clar al regimurilor TID față de aceasta în cadrul studiilor 033 și 049.

CHMP a concluzionat că datele disponibile au confirmat eficacitatea și siguranța dozelor selectate, de 125 mg BID pentru tratamentul episoadelor recurente și de 250 mg BID pentru terapia supresivă a herpesului genital.

ADULȚI IMUNOCOMPROMIȘI

TRATAMENTUL EPISODIC AL HERPESULUI RECURENT

Famvir este indicat pentru tratamentul episodic al infecțiilor recurente cu herpes simplex la pacienții infectați cu HIV la care regimul de dozare recomandat este de 500 mg de două ori pe zi timp de șapte zile. Astfel, CHMP a aprobat restricția la herpesul genital recurent la pacienții infectați cu HIV, ceea ce reflectă rezultatele studiului clinic respectiv (083).

Un rezumat al studiilor combinate 102 și 195 prezintă beneficiile famciclovirului în suprimarea recurenței VHS la pacienții imunocompetenți față de pacienții infectați cu HIV. În cadrul studiului 102, 83% din pacienții infectați cu HIV care au primit famciclovir au continuat să nu prezinte recidive față de 42% din pacienții care au primit placebo. În decursul celor 4 luni ale studiului 195, 90% din pacienții infectați cu HIV au continuat să nu prezinte recidive diagnosticate clinic. Rezultatele ambelor studii sunt similare cu ceea ce s-a raportat (de Mertz, et al 1997) pentru pacienții imunocompetenți în cadrul unui studiu de 4 luni în care 90% din pacienții care au primit famciclovir au continuat să nu prezinte herpes genital confirmat virologic față de 48% din pacienții tratați cu placebo. Deși ambele studii 102 și 195 au fost reduse ca dimensiune și amploare din punct de vedere al pacienților incluși, rezultatele pentru supresia recurenței virale au fost omogene și s-au extins asupra pacienților cu număr de celule CD4+ atât sub, cât și peste 200 celule/mm³. Durata perioadei de tratament activ a fost de doar 8 săptămâni. Deși necontrolat, studiul -195 a furnizat unele dovezi în sprijinul eficacității supresive și în ceea ce privește alte criterii de evaluare (recurență virologică/clinică).

Deși studiul-pivot pentru această indicație/acest grup (083) a prezentat unele deficiențe, care, luate laolaltă, exclud o concluzie certă privind non-inferioritatea regimului de 500 mg famciclovir BID față de 5x 400 mg aciclovir, a fost recunoscut faptul că acest regim este aprobat pentru majoritatea statelor membre UE. Într-un articol (elaborat de *Strick, et al* 2006) s-a discutat despre meritele tratamentului supresiv față de tratamentul episodic al VHS la pacienții infectați cu HIV. Pe scurt, famciclovir 500 mg BID este eficace și prezintă siguranță în suprimarea erupțiilor recurente de VHS la pacienții infectați cu HIV. CHMP a acceptat astfel regimul de 500 mg BID timp de șapte zile drept posologie aprobată pentru această indicație.

SUPRESIA HERPESULUI RECURENT

Regimul de 500 mg BID este recomandat de unele orientări, nefiind studiat niciun alt regim. Studiul 102 a comparat doza de famciclovir 500 mg BID cu placebo. Regimul de dozare zilnic aprobat pentru terapia episodică sau supresivă a herpesului genital recurent la pacienții infectați cu HIV este de 500 mg BID. Doza recomandată pentru tratarea pacienților infectați cu HIV este mai mare decât cea recomandată pentru pacienții imunocompetenți, deoarece experiența clinică și practica de prescriere au sugerat că sunt necesare doze mai mari de antivirale pentru a asigura o supresie suficientă la pacienții infectați cu HIV. De asemenea, s-a constatat, în cadrul studiilor clinice, că doza de famciclovir 500 mg BID este eficace, sigură și bine tolerată la acest grup de pacienți. Posologia a fost deci aprobată de CHMP.

Populații speciale

Recomandările de dozare propuse pentru pacienții cu insuficiență renală, insuficiență renală sub hemodializă, insuficiență hepatică și pacienții vârstnici au fost aprobate de CHMP.

Utilizarea Famvir nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani, întrucât nu au fost produse date privind siguranța și eficacitatea la această populație de pacienți.

Considerații privind doza de 750 mg

CHMP a luat notă de dozele recomandate pentru diferitele posologii indicate mai sus. Doza maximă care se poate administra pe baza evaluării datelor prezentate este de 500 mg famciclovir. Astfel, concentrația comprimatelor de 750 mg este considerată ieșită din uz. CHMP recomandă deci revocarea acestei concentrații în statele membre în cauză. În cadrul SEE, comprimatele cu concentrația de 750 mg sunt aprobate în prezent doar în Irlanda, Regatul Unit și Spania.

Secțiunea 4.3: Contraindicații

Această secțiune a fost actualizată pentru a elimina populațiile de pacienți nestudiate, întrucât acestea trebuie menționate la secțiunea 4.4. Famvir nu trebuie utilizat în caz de hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți și la penciclovir.

Secțiunea 4.4: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Această secțiune a fost actualizată pentru a reflecta utilizarea la populații speciale, care fusese inclusă în prealabil la secțiunea 4.3. De asemenea, a fost revizuită o atenționare pentru a indica faptul că riscul de transmitere este în continuare posibil din punct de vedere teoretic, chiar dacă frecvența eliminării virale a fost redusă prin utilizarea unui antiviral, așadar pacienții trebuie sfătuiți să evite raporturile sexuale. O publicație recentă, elaborată de *Money B et al*, a susținut includerea acestei atenționări, care a fost aprobată de CHMP.

Secțiunea 4.5: Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost identificate interacțiuni clinic semnificative. Cu toate acestea, famciclovir este convertit rapid *in vivo* în penciclovir, care este eliminat din plasmă predominant prin excreție renală. Probenecid, un inhibitor cunoscut al sistemului de transport al acizilor organici, sau medicamente eliminate semnificativ prin secreție tubulară renală activă pot afecta eliminarea pe cale renală a penciclovirului prin inhibare sau competiție la locul de secreție tubulară. Există dovezi în literatura de specialitate privind faptul că probenecid afectează eliminarea compușilor înrudiți structural cu penciclovirul. Prin urmare, nu se poate exclude o interacțiune a famciclovirului/penciclovirului cu probenecid. În analogie cu rapoartele de mai sus, a fost emisă ipoteza că probenecid poate crește ASC a penciclovirului cu aproximativ 50%. CHMP a stabilit că pacienții tratați cu 500 mg TID administrat concomitent cu probenecid trebuie monitorizați pentru detectarea toxicității. De asemenea, s-a stabilit că o reducere a dozei la 250 mg TID reprezintă cea mai bună opțiune în cazul apariției unei toxicități semnificative. Formularea RCP-ului a fost actualizată pentru a reflecta acest lucru.

Secțiunea a fost, de asemenea, actualizată pentru a reflecta interacțiunile cu medicamente datorate implicării aldehyd-oxidazei. Conversia *in vivo* a famciclovirului în penciclovir presupune două etape: deacetilarea famciclovirului în 6-deoxi-penciclovir și oxidarea 6-deoxi-penciclovirului în penciclovir. Deacetilarea este catalizată de enzima aldehyd-oxidază. De curând, au fost publicate două lucrări privind inhibarea aldehyd-oxidazei la nivelul ficatului uman în cadrul unor investigații *in vitro* (*Obach* 2004; *Obach, et al* 2004). Cel mai puternic inhibitor identificat în aceste studii *in vitro* a fost raloxifenul.

Secțiunea 4.6: Sarcina și alăptarea

În conformitate cu informațiile de la secțiunea 5.3, această secțiune a fost actualizată, în special în ceea ce privește fertilitatea masculină. Rezultatele studiilor demonstrează lipsa oricărui efect asupra numărului sau concentrației de celule spermatice, în special, ceea ce oferă dovezi solide privind faptul

că tipul de toxicitate testiculară observată la animale nu a fost detectată la pacienți. Spre deosebire de constatările toxicologice, unde famciclovir a produs toxicitate testiculară la șobolani, șoareci și câini la doze de cel puțin 150 mg/kg, aceste studii clinice demonstrează în mod clar că, la doze terapeutice de 250 mg BID (aproximativ 6 mg/kg), famciclovir nu afectează spermatogeneza umană sau calitatea lichidului seminal. De asemenea, tratamentul pe termen lung cu famciclovir la o doză de 250 mg BID timp de 52 săptămâni a fost bine tolerat la bărbați cu herpes genital recurent și a demonstrat un profil de siguranță comparabil cu placebo.

Nu s-au observat modificări omogene la diferiți parametri de evaluare a spermei în urma tratamentului pe termen lung cu 250 mg famciclovir BID. Cu toate acestea, nu se poate exclude faptul că tratamentul pe termen scurt la doze mari (de exemplu, 500 mg TID) poate afecta fertilitatea masculină la om. Secțiunea 4.6 a fost actualizată corespunzător.

Secțiunea 4.7: Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă anumite reacții adverse trebuie să se abțină de la conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

Secțiunea 4.8: Reacții adverse

Frecvențele și lista reacțiilor adverse de la această secțiune au fost actualizate pe baza unei evaluări integrate din punct de vedere al siguranței a reacțiilor adverse observate în studii clinice și în cadrul experienței post-punere pe piață.

Secțiunea 5.1: Proprietăți farmacodinamice

O analiză a datelor actuale privind rezistența virală la famciclovir a fost reevaluată și reflectată în această secțiune. Nu există dovezi privind creșterea rezistenței în pofida extinderii progresive a utilizării de antivirale. Capacitatea VHS de a instala o infecție latentă pe parcursul întregii vieți, alături de constatarea că marea majoritate a izolațiilor VHS rezistenți studiați până în prezent au redus patogenitatea în raport cu virusul de tip sălbatic, ajută la explicarea acestei observații. Această secțiunea a RCP-ului a fost deci revizuită pentru a reflecta cunoștințele actuale referitoare la rezistența virală.

Secțiunea 5.2: Proprietăți farmacocinetice

Secțiunea a fost reevaluată, în special în ceea ce privește populațiile speciale, precum pacienții vârstnici. Pe baza comparațiilor dintre studii, ASC medie a penciclovirului a fost cu aproximativ 30% mai mare, iar clearance-ul renal cu aproximativ 20% mai redus în urma administrării orale a famciclovirului la voluntarii vârstnici (65-79 de ani) față de voluntarii mai tineri. Parțial, această diferență se poate datora diferențelor în materie de funcție renală dintre cele două grupe de vârstă. Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă decât dacă funcția renală este deficitară.

Secțiunea 5.3: Date preclinice de siguranță

A fost actualizată afirmația privind reversibilitatea epiteliului testicular degenerativ. Afirmația privind faptul că determinările testiculare au fost în mare măsură reversibile este confirmată de observațiile efectuate în cadrul studiilor de toxicitate la doze cronice în care determinările testiculare au fost în mare măsură reversibile după o perioadă de recuperare de 12 săptămâni și parțial reversibile după perioade de recuperare mai scurte.

CHMP a considerat că răspunsul DAPP nu este pe deplin satisfăcător. Cu toate acestea, CHMP a aprobat propunerea DAPP de a-și lua angajamentul să monitorizeze în mod special și să raporteze neoplaziile în cadrul viitoarelor RPAS-uri.

Prospectul

Prospectul a fost actualizat pentru a reflecta armonizarea RCP-urilor.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

În concluzie, pe baza evaluării propunerii și răspunsurilor DAPP și în urma dezbaterilor comitetului, CHMP a adoptat documente armonizate privind informațiile despre produs pentru diferitele prezentări ale Famvir și denumirilor asociate, ținând cont de formele farmaceutice ale acestora. În special, au fost armonizate indicațiile și recomandările de dozare asociate. Angajamentele care vor fi asumate de DAPP au fost acceptate. Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul risc/beneficiu al Famvir este favorabil și că documentele armonizate privind informațiile despre produs pot fi aprobate.

Întrucât

- domeniul de aplicare al sesizării a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului.

- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Famvir și denumirile asociate (a se vedea anexa I). CHMP a recomandat, de asemenea, revocarea autorizației pentru comprimatele filmate de 750 mg pentru Famvir și denumirile asociate.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 125 mg comprimate filmate

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 250 mg comprimate filmate

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 500 mg comprimate filmate

[vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) – herpes zoster

Famvir este indicat pentru

- tratamentul infecției cu herpes zoster și zoster oftalmic, la adulți imunocompetenți (vezi pct. 4.4)
- tratamentul infecției cu herpes zoster la adulți imunocompromiși (vezi pct. 4.4)

Infecții cu virusul herpes simplex (VHS) – herpes genital

Famvir este indicat pentru

- tratamentul primului episod și al episoadelor recurente de herpes genital la adulți imunocompetenți
- tratamentul episoadelor recurente de herpes genital la adulți imunocompromiși
- supresia herpesului genital recurent la adulți imunocompetenți și imunocompromiși

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienți imunocompromiși infectați cu HIV pentru alte cauze decât infecția cu HIV (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Herpes zoster la adulții imunocompetenți

500 mg de trei ori pe zi timp de șapte zile.

Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de herpes zoster.

Herpes zoster la adulții imunocompromiși

500 mg de trei ori pe zi timp de zece zile.

Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului de herpes zoster.

Herpes genital la adulții imunocompetenți

Episodul inițial al herpesului genital: 250 mg de trei ori pe zi timp de cinci zile. Se recomandă ca începerea tratamentului să se facă cât mai repede posibil de la diagnosticarea primului episod de herpes genital.

Tratamentul episodic al herpesului genital recurent: 125 mg de două ori pe zi timp de cinci zile. Se recomandă ca începerea tratamentului să se facă cât mai repede posibil de la apariția simptomelor prodromale (de exemplu, furnicături, mâncărime, senzație de arsură, durere) sau leziunilor.

Herpes genital recurent la adulții imunocompromiși

Tratamentul episodic al infectărilor recurente cu herpes genital: 500 mg de două ori pe zi timp de șapte zile. Se recomandă ca începerea tratamentului să se facă cât mai repede posibil de la apariția simptomelor prodromale (de exemplu, furnicături, mâncărime, senzație de arsură, durere) sau leziunilor.

Suprimarea herpesului genital recurent la adulții imunocompetenți

250 mg de două ori pe zi. Terapia supresivă trebuie întreruptă după maximum 12 luni de terapie antivirală continuă pentru reevaluarea frecvenței recurenței și severității. Perioada minimă de reevaluare trebuie să includă două episoade recurente. Pacienții care continuă să sufere de această afecțiune pot reîncepe terapia de supresie.

Supresia infectării recurente cu herpes genital la adulții imunocompromiși

500 mg de două ori pe zi.

Pacienții cu insuficiență renală

Deoarece clearance-ul redus al penciclovirului este legat de funcția renală afectată, conform măsurărilor clearance-ului creatininei, trebuie acordată o atenție specială pacienților cu insuficiență renală. În tabelul 1 sunt furnizate recomandări privind dozarea pentru pacienții adulți cu insuficiență renală.

Tabelul 1 Recomandări privind dozarea pentru pacienții adulți cu insuficiență renală

Indicație și schemă de administrare nominală	Clearance-ul creatininei [ml/min]	Schemă de administrare ajustată
Herpes zoster la adulți imunocompetenți		
500 mg de trei ori pe zi timp de 7 zile	≥ 60	500 mg de trei ori pe zi timp de 7 zile
	40 până la 59	500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile
	20 până la 39	500 mg o dată pe zi timp de 7 zile
	< 20	250 mg o dată pe zi timp de 7 zile
	Pacienți supuși hemodializei	250 mg după fiecare dializă în decurs de 7 zile
Herpes zoster la adulți imunocompromiși		
500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile	≥ 60	500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile
	40 până la 59	500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile
	20 până la 39	500 mg o dată pe zi timp de 10 zile
	< 20	250 mg o dată pe zi timp de 10 zile
	Pacienți supuși hemodializei	250 mg după fiecare dializă în decurs de 10 zile
Herpes genital la adulți imunocompetenți – primul episod de herpes genital		
250 mg de trei ori pe zi timp de 5 zile	≥ 40	250 mg de trei ori pe zi timp de 5 zile
	20 până la 39	250 mg de două ori pe zi timp de 5 zile
	< 20	250 mg o dată pe zi timp de 5 zile
	Pacienți supuși hemodializei	250 mg după fiecare dializă în decurs de 5 zile
Herpes genital la adulți imunocompetenți – tratamentul episodic al herpesului genital recurent		
125 mg de două ori pe zi timp de 5 zile	≥ 20	125 mg de două ori pe zi timp de 5 zile
	< 20	125 mg o dată pe zi timp de 5 zile
	Pacienți supuși hemodializei	125 mg după fiecare dializă în decurs de 5 zile
Herpes genital la adulți imunocompromiși – tratamentul episodic al infectărilor recurente cu herpes genital		
500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile	≥ 40	500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile

	20 până la 39	500 mg o dată pe zi timp de 7 zile
	< 20	250 mg o dată pe zi timp de 7 zile
	Pacienți supuși hemodializei	250 mg după fiecare dializă în decurs de 7 zile
Supresia herpesului genital recurent la adulți imunocompetenți		
250 mg de două ori pe zi	≥ 40	250 mg de două ori pe zi
	20 până la 39	125 mg de două ori pe zi
	< 20	125 mg o dată pe zi
	Pacienți supuși hemodializei	125 mg după fiecare dializă
Supresia herpesului genital recurent la adulți imunocompromiși		
500 mg de două ori pe zi	≥ 40	500 mg de două ori zi
	20 până la 39	500 mg o dată pe zi
	< 20	250 mg o dată pe zi
	Pacienți supuși hemodializei	250 mg după fiecare dializă

Pacienți cu insuficiență renală supuși hemodializei

Deoarece în decurs de 4 ore de la hemodializă concentrația plasmatică a penciclovirului se reduce cu până la 75%, famciclovir trebuie administrat imediat după dializă. Schemele de administrare recomandate pentru pacienții supuși hemodializei sunt incluse în Tabelul 1.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu exista date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)

Modificarea dozei nu este necesară dacă funcția renală nu este afectată.

Copii și adolescenți

Famvir nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Famvir poate fi luat indiferent de mese (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
Hipersensibilitate la penciclovir.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2. și 4.9).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Famciclovirul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Conversia famciclovirului în metabolitul său activ, penciclovir, poate fi afectată la acești pacienți, conducând la concentrații plasmatice mai mici de penciclovir, astfel putând apărea o reducere a eficacității famciclovirului.

Utilizarea pentru tratamentul herpes zoster

Răspunsul clinic trebuie monitorizat cu atenție, mai ales la pacienții imunocompromiși. Trebuie avută în vedere administrarea unei terapii antivirale intravenoase când răspunsul la terapia orală este considerat insuficient.

Pacienților cu herpes zoster complicat, adică pacienților cu afectare viscerală, zoster diseminat, neuropatie motorie, encefalită și complicații cerebrovasculare, trebuie să li se administreze tratament antiviral intravenos.

Mai mult, pacienților imunocompromiși, cu zoster oftalmic sau celor cu un risc ridicat de diseminare a bolii și afectare viscerală, trebuie să li se administreze tratament antiviral intravenos.

Transmiterea herpesului genital

Pacienții trebuie să întrerupă orice relație sexuală când simptomele bolii sunt prezente, chiar dacă tratamentul antiviral a fost instituit. În cursul tratamentului cu medicamente antivirale, frecvența prezenței virusului este redusă semnificativ. Cu toate acestea, transmiterea este încă posibilă. Ca urmare, pe lângă tratamentul cu famciclovir, se recomandă ca pacienții să ia măsuri adecvate pentru un contact sexual protejat.

Altele

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra famciclovirului

Nu au fost identificate interacțiuni clinic semnificative.

Utilizarea concomitentă de probenecid poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale penciclovirului, metabolitul activ al famciclovirului, concurând pentru eliminare.

Ca urmare, pacienții cărora li s-a administrat famciclovir la o doză de 500 mg de trei ori pe zi, zilnic, concomitent cu probenecid, trebuie monitorizați pentru identificarea toxicității. Dacă pacienții prezintă amețeli severe, somnolență, confuzie sau alte tulburări ale sistemului nervos central, poate fi avută în vedere o reducere a dozei de famciclovir până la 250 mg de trei ori pe zi, zilnic.

Famciclovir are nevoie de aldehyd-oxidază pentru a fi convertit în penciclovir, metabolitul său activ. Raloxifen s-a dovedit un puternic inhibitor al acestei enzime *in vitro*. Administrarea concomitentă cu raloxifen ar putea afecta formarea penciclovirului și, astfel, poate afecta eficacitatea famciclovirului. Când raloxifen este administrat concomitent cu famciclovir, trebuie monitorizată eficacitatea clinică a terapiei antivirale.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Există un volum limitat de date (rezultatele de la mai puțin de 300 de femei gravide) derivate din utilizarea famciclovirului la femeile gravide. Pe baza acestor volume limitate de informații, analiza cumulativă atât a cazurilor prospective, cât și retrospective de sarcină nu a furnizat dovezi care să indice că medicamentul determină orice defect fetal sau anomalie congenitală specifică. Studiile la animale nu au arătat niciun efect embriotoxic sau teratogen la administrarea de famciclovir sau penciclovir

(metabolitul activ al famciclovirului). Famciclovirul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai când posibilele beneficii ale tratamentului depășesc posibilele riscuri pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă famciclovir este excretat în laptele matern. Studiile la animale au arătat excreția penciclovirului în laptele matern. Dacă starea mamei impune tratament cu famciclovir, poate fi avută în vedere întreruperea alăptării.

Fertilitatea

Datele clinice nu indică un impact al famciclovirului asupra fertilității masculine după un tratament de lungă durată, la o doză orală de 250 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii asupra efectelor privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă amețeli, somnolență sau alte tulburări ale sistemului nervos central când iau Famvir nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice au fost raportate cefaleea și greața. În general, acestea au fost de intensitate ușoară sau moderată și au apărut cu o incidență similară la pacienții care au primit tratament placebo. Toate celelalte reacții adverse au fost adăugate după punerea pe piață.

S-a administrat famciclovir la dozele recomandate unui total de 1587 de pacienți în cadrul unor studii controlate, placebo (n=657) și active (n=930). Aceste studii clinice au fost revizuite retrospectiv pentru a obține o categorie de frecvență pentru toate reacțiile adverse menționate mai jos. Pentru reacțiile adverse care nu au fost observate deloc în acest studii, limita superioară a intervalului de încredere de 95% nu se anticipează a fi mai mare decât 3/X (pe baza „regulii celor trei”), unde X reprezintă mărimea totală a eșantionului (n=1587).

Reacțiile adverse (Tabelul 2) sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2 Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice	
Rare:	Trombocitopenie.
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Confuzie.
Rare:	Halucinații.
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee.
Frecvente:	Amețeli, somnolență.
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Greață, vărsături.
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente:	Teste anormale ale funcției hepatice.
Rare:	Icter colestatic.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	

Frecvente:	Erupție cutanată tranzitorie, prurit.
Mai puțin frecvente:	Urticarie, reacții cutanate grave* (de exemplu, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

* Neraportate în studiile clinice; categoria se bazează pe “regula celor trei”

Per total, reacțiile adverse raportate în urma studiilor clinice la pacienți imunocompromiși au fost similare celor raportate de populația imunocompetentă. Au fost raportate mai frecvent greață, vărsături și rezultate anormale ale testelor funcțiilor hepatice, în special la doze mai mari..

4.9 Supradozaj

Experiența supradozajului cu famciclovir este limitată. În caz de supradozaj, terapia simptomatică și cea de susținere a funcțiilor vitale trebuie administrate corespunzător. Insuficiența renală acută a fost raportată la pacienții cu afecțiuni renale subiacente, la care dozajul famciclovirului nu a fost redus adecvat conform funcției renale. Penciclovirul este dializabil: concentrațiile plasmatice sunt reduse cu aproximativ 75% în următoarele 4 ore după dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: nucleozide și nucleotide, exclusiv inhibitori de reverstranscriptază, codul ATC: J05AB09

Mecanism de acțiune

Famciclovirul este un promedicament al penciclovirului cu administrare orală. Famciclovirul este rapid convertit *in vivo* în penciclovir, care are activitate *in vitro* împotriva virusurilor herpes simplex (VHS tip 1 și 2), a virusului varicelo-zosterian, a virusului Epstein-Barr și a virusului citomegalic.

Efectul antiviral al administrării orale de famciclovir a fost demonstrat pe mai multe modele animale; acest efect se datorează conversiei *in vivo* la penciclovir. În celulele infectate cu virus, timidinkinaza virală (TK) fosforilează penciclovirul sub formă de monofosfat care, la rândul său, este convertit în trifosfat de către kinazele celulare. Trifosfatul de penciclovir persistă în celulele infectate peste 12 ore și inhibă elongația lanțului ADN viral prin inhibarea competitivă cu deoxiguanozină trifosfat pentru încorporarea în ADN-ul viral în creștere, astfel oprind replicarea ADN-ului viral. În celulele neinfectate tratate cu penciclovir, concentrația de trifosfat de penciclovir este slab detectabilă. Deci, este puțin probabilă toxicitatea față de celulele-gazdă mamare și este improbabil ca celulele neinfectate să fie afectate de concentrațiile terapeutice ale penciclovirului.

Rezistență

Similar cu aciclovirul, cea mai frecventă formă de rezistență întâlnită printre tulpinile VHS este deficiența de producere a enzimei timidinkinazei (TK). Astfel de tulpini de TK prezintă, în general, o rezistență încrucișată atât la penciclovir, cât și la aciclovir.

Rezultatele a 11 studii clinice din întreaga lume cu penciclovir (formule topice sau intravenoase) sau famciclovir la pacienți imunocompetenți sau imunocompromiși, inclusiv studii cu tratament de până la 12 luni cu famciclovir, au arătat o frecvență globală mică a izolatelor rezistente la penciclovir: 0,2% (2/913) dintre pacienții imunocompetenți și 2,1% (6/288) dintre pacienții imunocompromiși. Izolatele rezistente au fost detectate, în principal, la începutul tratamentului sau în grupul cu placebo, a căror rezistență a apărut în timpul sau după tratamentul cu famciclovir sau penciclovir numai la doi pacienți imunocompromiși.

Eficacitatea clinică

În cadrul studiilor placebo-controlate și al studiilor activ-controlate, atât la pacienți imunocompetenți, cât și la pacienți imunocompromiși, infectați cu herpes zoster necomplicat, famciclovir a fost eficace în rezoluția leziunilor. În cadrul unui studiu clinic activ-controlat, s-a demonstrat că famciclovir este eficace în tratamentul zosterului oftalmic la pacienți imunocompetenți.

Eficacitatea famciclovirului la pacienți imunocompetenți la primul episod de herpes genital a fost demonstrată în trei studii activ-controlate. Două studii placebo-controlate la pacienți imunocompetenți și un studiu activ-controlat la pacienți infectați cu HIV, cu herpes genital recurent, au arătat că famciclovir este eficace.

Două studii placebo-controlate, cu durata de 12 luni, la pacienți imunocompetenți, cu herpes genital recurent, au arătat că pacienții tratați cu famciclovir manifestă o scădere semnificativă a recurenței în comparație cu pacienții cu placebo. Studiile placebo-controlate și necontrolate, cu durata de până la 16 săptămâni, au arătat că famciclovir este eficace în supresia herpesului genital recurent la pacienții infectați cu HIV; studiul placebo-controlat a arătat că famciclovirul a scăzut semnificativ proporția de zile simptomatice și asimptomatice în care VHS este prezent în organism.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale

Absorbție

Famciclovirul este un promedicament cu administrare orală al compusului activ antiviral, penciclovir. După administrarea orală, famciclovirul este rapid și intens absorbit și convertit în penciclovir. După administrarea orală de famciclovir, biodisponibilitatea penciclovirului a fost de 77%. După o doză orală de 125 mg, 250 mg, 500 mg, respectiv 750 mg de famciclovir, concentrația medie plasmatică maximă a fost de 0,8 microgram/ml, 1,6 microgram/ml, 3,3 microgram/ml, respectiv 5,1 microgram/ml, și apare după o valoare medie a timpului de 45 de minute de la administrare.

Curbele de concentrație plasmatică-timp pentru penciclovir sunt similare după o singură doză și după doze repetate (de 2 sau de 3 ori pe zi), indicând că nu există acumulare de penciclovir la administrarea de doze repetate de famciclovir.

Disponibilitatea sistemică (ASC) a penciclovirului din famciclovir oral nu este afectată de alimente.

Distribuție

Penciclovirul și precursorul său 6-dezoxi sunt legați în proporție mică (<20%) de proteinele plasmatic.

Metabolizare și eliminare

Famciclovirul este eliminat, în principal, sub formă de penciclovir și precursorul acestuia 6-dezoxi, care sunt excretați în urină. Nu a fost detectat în urină famciclovir nemodificat. Secreția tubulară contribuie la eliminarea renală a penciclovirului.

Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al penciclovirului, atât după o singură doză, cât și după doze repetate de famciclovir, este de aproximativ 2 ore.

Datele din studiile preclinice nu au evidențiat niciun potențial de inducere a enzimelor citocromului P450 și inhibare a CYP3A4.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați cu herpes zoster

Infecția cu herpes zoster necomplicată nu modifică semnificativ farmacocinetica penciclovirului măsurată după administrarea orală a famciclovir. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al penciclovirului la pacienții cu herpes zoster a fost de 2,8 ore, respectiv 2,7 ore, după administrarea de doze unice și repetate de famciclovir.

Pacienți cu insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic aparent, clearance-ul renal și rata de eliminare plasmatică a penciclovirului au scăzut liniar cu reducerea funcției renale, atât după administrarea dozei unice, cât și a dozelor repetate. Este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară și moderată nu are niciun efect asupra disponibilității sistemice a penciclovirului după administrarea orală de famciclovir. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4). Farmacocinetica penciclovirului nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Conversia famciclovirului în metabolitul activ penciclovir poate fi afectată la acești pacienți, conducând la concentrații plasmatice mai mici de penciclovir și, posibil, la scăderea eficacității famciclovirului.

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Pe baza comparațiilor dintre studii, valoarea medie a ASC a penciclovirului a fost cu aproximativ 30% mai mare și clearance-ul renal al penciclovirului cu aproximativ 20% mai mic după administrarea orală de famciclovir la voluntari vârstnici (cu vârsta între 65 și 79 ani) comparativ cu voluntarii tineri. Parțial, această diferență poate fi datorată diferențelor funcției renale dintre cele două grupe de vârstă. Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă decât dacă funcția renală este afectată (vezi pct. 4.2).

Diferențe în funcție de sex

Au fost raportate mici diferențe ale clearance-ului renal al penciclovirului între femei și bărbați, atribuite diferențelor funcției renale în funcție de sex. Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

Studiile privind siguranța farmacologică și toxicitatea după doze repetate nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

Genotoxicitate

Famciclovirul nu a fost considerat genotoxic în cadrul unei serii cuprinzătoare de studii *in vivo* și *in vitro* concepute pentru detectarea mutațiilor genetice, deteriorarea cromozomială și deteriorarea remedială a AND-ului. Penciclovirul, împreună cu alte substanțe din această clasă, s-a dovedit a conduce la deteriorare cromozomială, dar nu a indus mutații genetice ale sistemelor celulare bacteriene sau mamifere. Nu există dovezi ale unei remedieri crescute a ADN-ului *in vitro*.

Carcinogenitate

La administrarea de doze mari la femelele de șobolan s-a observat o creștere a incidenței adenocarcinomului mamar, o tumoră frecvent observată la rasa de șobolani utilizați în aceste studii de carcinogenitate. Nu a existat niciun efect asupra incidenței neoplaziei la masculii de șobolan sau la șoareci, indiferent de sex.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

S-a observat afectarea fertilității (inclusiv modificări histopatologice ale testiculelor, alterarea morfologică a spermatozoizilor, reducerea concentrației și motilității spermatozoizilor și reducerea fertilității) la șobolani masculi, la administrarea de 500 mg/kg și zi. Suplimentar, au fost observate modificări degenerative ale epiteliului testicular în cadrul studiilor privind toxicitatea generală. Această consecință a fost reversibilă și observată și la alte substanțe din această clasă. Studiile la animale nu au indicat niciun efect negativ asupra fertilității la femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 125 mg comprimate filmate

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 250 mg comprimate filmate

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 500 mg comprimate filmate

[vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

famciclovir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 125 mg comprimate filmate

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 250 mg comprimate filmate

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 500 mg comprimate filmate

[vezi Anexa I - A se completa la nivel național]

famciclovir

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 125 mg comprimate filmate

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 250 mg comprimate filmate

Famvir și numele asociate (vezi Anexa I) 500 mg comprimate filmate

[vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

famciclovir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Famvir a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Famvir și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Famvir
3. Cum să luați Famvir
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Famvir
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE FAMVIR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Famvir este un medicament antiviral. Acesta oprește reproducerea virusului. Cum virusul se reproduce foarte devreme de la infectare, veți beneficia cel mai mult de tratament dacă luați Famvir imediat după apariția primelor simptome.

Famvir este utilizat pentru tratarea a două tipuri de infecții virale la adulți:

- herpesul zoster (zona zoster) care este o infecție determinată de un virus numit virusul varicelo-zosterian (același virus care determină apariția vârsatului de vânt). Famvir oprește răspândirea virusului în organism, astfel vindecarea putând apare mai repede.
- Famvir este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul herpesului zoster la nivelul zonei din jurul ochilor sau a ochilor (zosterul oftalmic).
- herpesul genital. Herpesul genital este o infecție virală determinată de virusul herpes simplex tipul 1 sau 2. Acesta se transmite, în mod normal, prin contact sexual. Conduce la apariția de vezicule, senzație de arsură și mâncărime în zona organelor genitale, ceea ce poate provoca durere. Famvir este utilizat pentru tratarea infecțiilor cu herpes genital la adulți. Persoanele care suferă de episoade frecvente de herpes genital pot lua, de asemenea, Famvir pentru a preveni atacurile.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI FAMVIR

Nu luați Famvir

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la famciclovir sau la oricare dintre celelalte componente ale Famvir enumerate la pct. 6 sau la penciclovir (metabolitul activ al famciclovirului și un component al altor medicamente).

Cereți sfatul medicului dacă credeți că este posibil să fiți alergic.

Aveți grijă deosebită când utilizați Famvir

- dacă aveți probleme cu rinichii (sau ați avut înainte). Medicul dumneavoastră poate decide administrarea unei doze mai mici de Famvir.
- dacă aveți probleme imunitare.
- dacă aveți probleme cu ficatul.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se aplică, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Famvir.

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Famvir nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți.

Nu transmiteți herpes genital altor persoane.

Dacă luați Famvir pentru a trata sau suprima herpesul genital sau dacă ați suferit de herpes genital în trecut, trebuie să aveți contacte sexuale protejate, incluzând utilizarea prezervativului. Acest lucru este important pentru a evita transmiterea infecției la alte persoane. Nu trebuie să aveți contact sexual dacă aveți leziuni sau vezicule la nivelul organelor genitale.

Folosirea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Este extrem de important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos:

- Raloxifen (utilizat pentru prevenția și tratarea osteoporozei).
- Probenecid (utilizat pentru a trata valorile mari de acid uric asociate cu guta și pentru a crește concentrațiile sanguine ale antibioticelor de tipul penicilinei) sau orice alt medicament care vă poate afecta rinichii.

Folosirea Famvir cu alimente și băuturi

Puteți lua Famvir cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Dacă sunteți sau credeți că sunteți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră. Famvir nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Medicul va discuta cu dumneavoastră posibilele riscuri privind administrarea Famvir în timpul sarcinii.

Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră. Famvir nu trebuie utilizat în timpul alăptării dacă acest lucru nu este absolut necesar. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele riscuri privind administrarea Famvir în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Famvir poate provoca amețeli, somnolență sau confuzie. **Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje** dacă prezentați oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Famvir.

Informații importante privind unele componente ale Famvir

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, de exemplu, lactoză, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament. Famvir 125 mg, 250 mg și 500 mg (în funcție de țară) comprimate conține lactoză.

3. CUM SĂ LUAȚI FAMVIR

Luați întotdeauna Famvir exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza zilnică și durata tratamentului depind de tipul de infecție virală de care suferiți – vezi mai jos. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza corectă.
- Pentru cele mai bune rezultate ale tratamentului începeți administrarea medicamentului cât mai curând posibil după apariția primelor semne și simptome.
- Nu întrețineți raporturi sexuale cu nicio persoană dacă prezentați simptome de herpes genital – chiar dacă ați început tratamentul cu Famvir. Ați putea transmite infecția cu herpes partenerului dumneavoastră.
- Dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră poate decide să vă prescrie o doză mai mică de Famvir.

Doza pentru herpes zoster

Dacă aveți un sistem imunitar normal, doza recomandată este de

- un comprimat de 500 mg, de trei ori pe zi, timp de șapte zile

Dacă aveți un sistem imunitar slăbit, doza recomandată este de

- un comprimat de 500 mg, de trei ori pe zi, timp de zece zile.

Doza pentru herpes genital

Doza depinde de sistemul dumneavoastră imunitar și de stadiul infecției.

Dacă aveți un sistem imunitar normal, dozele sunt după cum urmează:

La *debut*, doza recomandată este de:

- un comprimat de 250 mg, de trei ori pe zi, timp de cinci zile.

Pentru tratarea *episoadelor ulterioare*, doza recomandată este de:

- un comprimat de 125 mg, de două ori pe zi, timp de cinci zile.

Pentru a *evita episoade viitoare*, doza recomandată este de:

- un comprimat de 250 mg, de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să continuați să luați comprimatele.

Dacă aveți un sistem imunitar slăbit, dozele sunt după cum urmează:

Pentru *tratarea episodului curent*, doza recomandată este de:

- un comprimat de 500 mg, de două ori pe zi, timp de șapte zile.

Pentru a *preveni episoade viitoare*, doza este de

- un comprimat de 500 mg, de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați comprimatele.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Famvir

Dacă ați luat mai multe comprimate decât vi s-a spus sau dacă altcineva a luat medicamentul din greșeală, mergeți imediat la medicul dumneavoastră sau la spital. Arătați ambalajul comprimatelor.

Dacă luați prea mult Famvir, vă pot fi afectați rinichii. La persoanele care au deja probleme cu rinichii, rar, se poate ajunge la insuficiență renală dacă doza nu este redusă în mod corect.

Dacă uitați să luați Famvir

Dacă uitați să luați o doză de Famvir, trebuie să o luați imediat ce vă amintiți. Luați apoi doza următoare conform programului. Cu toate acestea, nu luați două doze într-un interval de timp mai mic de 1 oră, astfel în acest caz săriți peste doza uitată. Mai mult, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Famvir poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse determinate de Famvir sunt, de regulă, ușoare până la moderate ca intensitate.

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10)
- frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)
- mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)
- rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000)
- foarte rare (afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000)

Reacțiile adverse grave ale Famvir sunt:

- **Vezicule severe** pe piele sau mucoasele buzelor, ochilor, gurii, nasului sau organelor genitale (acestea pot fi semne ale unei reacții alergice grave pe piele; pentru frecvență, vezi mai jos).
- **Vântăi inexplicabile**, pete roșii sau purpurii pe piele sau **sângerări nazale** (acestea pot fi semne ale scăderii numărului de trombocite din sânge; pentru frecvență, vezi mai jos).

Adresați-vă unui medic sau mergeți la secția de urgență de la cel mai apropiat spital dacă prezentați oricare dintre aceste efecte.

Reacții adverse foarte frecvente

- Durere de cap

Reacții adverse frecvente

- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Amețeli
- Somnolență
- Erupție trecătoare pe piele
- Mâncărime
- Rezultate anormale ale testelor funcției ficatului

Reacții adverse mai puțin frecvente

- Confuzie
- Reacții severe pe piele

Reacții adverse rare

- Halucinații (vederea sau auzirea unor lucruri care nu există în realitate)
- Îngălbenire a pielii și/sau a albului ochilor
- Număr mic de trombocite

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ FAMVIR

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Famvir după data expirării indicate pe etichetă după data expirării. Data expirării se referă la ultima zi a lunii.
- [A se completa la nivel național]
- Nu utilizați Famvir dacă observați că ambalajul este deteriorat sau are semne că s-a umblat la el.
- Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Famvir

[A se completa la nivel național]

Cum arată Famvir și conținutul ambalajului

Comprimate filmate

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

[vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]