

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK V LIEKU
(LIEKACH), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, DRŽITEĽ (DRŽITELIA) ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakúsko	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakúsko	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Rakúsko	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánsko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Dánsko	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Fínsko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Fínsko	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Fínsko	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Francúzsko	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francúzsko	Oravir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Francúzsko	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francúzsko	Oravir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemecko	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemecko	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Nemecko	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Nemecko	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Nemecko	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmdabletten	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Nemecko	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmdabletten	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Nemecko	Famciclovir-SB 250 mg Filmdabletten	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Nemecko	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grécko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grécko	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grécko	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Maďarsko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Maďarsko	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánsko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dánsko	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	750 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Taliansko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Taliansko	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Taliansko	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Taliansko	Famciclovir Sandoz	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Taliansko	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Taliansko	Famciclovir Sandoz	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Taliansko	Famciclovir Sandoz	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemecko	Famvir 125 mg Filmdabletten	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemecko	Famvir 250 mg Filmdabletten	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Nemecko	Famvir Zoster 250 mg Filmdabletten	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Holandsko	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holandsko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holandsko	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Holandsko	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Španielsko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Španielsko	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Španielsko	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Španielsko	Famvir	750 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švédsko	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švédsko	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švédsko	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	125 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	250 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	500 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Famvir	750 mg	filmom obalené tablety	perorálny

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ OBALU A PÍSOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV, PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU FAMVIR A SÚVISIACE NÁZVY (POZRI PRÍLOHU I)

Liek Famvir (famciklovir) bol zaradený do zoznamu produktov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku a začalo sa konanie, aby sa vyriešili nezhody a aby sa harmonizovali vnútroštátne povolené súhrny charakteristických vlastností lieku v celej Európe.

Konanie zahŕňalo všetky sily (125 mg, 250 mg, 500 mg a 750 mg) a povolenia.

Famciklovir je perorálny prekursor antivírusového nukleozidového analógu pencikloviru, ktorý je účinný proti typom vírusu herpes simplex 1 (HSV-1) a 2 (HSV-2) a proti vírusu ovčích kiahní a oparu (VZV).

Famciklovir po perorálnom podaní podlieha rozsiahlemu metabolizmu prvej pasáže a mení sa na penciklovir. Absolútna biologická dostupnosť pencikloviru po podaní famcikloviru je 77 %.

V infikovaných bunkách sa penciklovir rýchlo mení prostredníctvom vírusovej tymidínkinázy na penciklovir monofosfát, ktorý sa potom prostredníctvom bunkových kináz mení na penciklovir trifosfát. Penciklovir trifosfát sa podobá deoxyguanozíntrifosfátu (dGTP), čo je zložka DNA. Vírusová DNA-polymeráza chybné začleňuje nukleozidový analóg penciklovir trifosfát do rastúceho vlákna vírusovej DNA namiesto dGTP, čo vedie k ukončeniu reťazca vírusovej DNA a k zastaveniu replikácie vírusu. Penciklovir je teda virostatický liek. Penciklovir dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu do 1 hodiny po podaní.

Časť 4.1 Terapeutické indikácie

V súhrnoch charakteristických vlastností lieku v rôznych členských štátoch bolo identifikovaných niekoľko indikácií pre liek Famvir.

Výbor CHMP vzhľadom na dostupné údaje a súčasné vedecké poznatky posudzoval nasledujúce harmonizované indikácie:

Infekcie zapríčinené vírusom ovčích kiahní a oparu (VZV) – pásový opar

Famvir je indikovaný na

- liečbu **pásového oparu** a **očného herpesu** v prípade **imunokompetentných dospelých** (pozri časť 4.4),
- liečbu **pásového oparu** v prípade dospelých s **narušeným imunitným systémom** (pozri časť 4.4).

Infekcie zapríčinené vírusom herpes simplex (HSV) – genitálny herpes

Famvir je indikovaný na

- liečbu **prvej** epizódy a **rekurentných** epizód genitálneho herpesu v prípade **imunokompetentných dospelých**,
- liečbu **rekurentných** epizód genitálneho herpesu v prípade dospelých s **narušeným imunitným systémom**,
- supresiu **rekurentného** genitálneho herpesu v prípade **imunokompetentných dospelých** a dospelých s **narušeným imunitným systémom**.

V prípade pacientov infikovaných vírusom HSV s narušeným imunitným systémom z inej príčiny, ako je infekcia vírusom HIV¹, sa neuskutočnili klinické štúdie (pozri časť 5.1).

Ďalej je uvedený opis diskusie o jednotlivých indikáciách.

- a) PÁSOVÝ OPAR V PRÍPADE IMUNOKOMPETENTNÝCH DOSPELÝCH A DOSPELÝCH S NARUŠENÝM IMUNITNÝM SYSTÉMOM

Základ pôvodnej dokumentácie k registrácii tvorili kľúčové štúdie 007 a 008. Štúdia 007 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito zdanlivá štúdia kontrolovaná účinnou látkou. Štúdia 008 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom. Do obidvoch štúdií boli

¹ HIV: vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti.

zaradení imunokompetentní pacienti s nekomplikovaným pásovým oparom. Primárnym parametrom účinnosti v obidvoch štúdiách bol čas do úplného skôrnutenia lézií v primárne postihnutej oblasti dermatómu v skupine pacientov, ktorá má byť liečená. Sekundárne parametre zahŕňali čas do zmiznutia všetkých vezikúl, vredov a krúst; trvanie šírenia vírusu; čas do vymiznutia akútnej bolesti; a trvanie postherpetickej neuralgie (PHN).

Štúdia 008 preukázala štatisticky významné rozdiely famcikloviru 750 mg tid (*ter in die*, trikrát denne) v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o primárny parameter a niekoľko sekundárnych parametrov.

Voľba placeba ako porovnávacieho lieku sa však považovala za diskutabilnú vzhľadom na dostupnú možnosť účinnou látkou aciklovir. Výbor CHMP súhlasil s tým, že famciklovir spôsobuje významné skrátenie času do vymiznutia kožných príznakov pásového oparu. Famciklovir 750 mg tid pri akútnej liečbe pásového oparu viedol ku kratšiemu času do úplného skôrnutenia v porovnaní s placebom, a dávkovanie 750 mg a 500 mg tid viedlo k skráteniu času do zmiznutia vezikúl a vredov. Dizajn štúdie 007 sa považoval za dizajn s určitými nedostatkami. V prípade meraní hlavného výsledku sa nepreukázala lepšia účinnosť a nebolo možné vyvodiť záver o rovnakej účinnosti z výsledkov, ktoré neboli štatisticky rozdielne. Údaje sa však považovali za podporné.

Štúdia 086 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito zdanlivá multicentrová štúdia kontrolovaná účinnou látkou. Pacienti boli zaregistrovaní podľa toho, či mali narušenú imunitu po transplantácii kostnej drene alebo solídneho orgánu, či dostávali onkologickú liečbu, alebo či mali nekomplikovaný pásový opar.

Primárnym parametrom účinnosti bol pomer pacientov s novými léziami počas liečby v rámci štúdie. Sekundárne parametre účinnosti zahŕňali čas do úplného skôrnutenia lézií, čas do úplného zahojenia a hodnotenie bolesti a šírenia vírusu. Famciklovir bol účinný pri liečbe pásového oparu v prípade pacientov s narušeným imunitným systémom. Liek bol pri prevencii tvorby nových lézií rovnaký ako aciklovir a nezistili sa významné rozdiely medzi týmito dvomi liečebnými skupinami v žiadnom z parametrov účinnosti. Znížená frekvencia dávkovania famcikloviru bola tiež pre pacientov prijateľnejšia. Poznamenalo sa však, že hoci z výsledkov sekundárnych parametrov nevyplynul rozdiel, cieľom štúdie nebolo dokázať rovnakú účinnosť.

Výbor CHMP vzhľadom na dostupné údaje súhlasil s tým, aby sa odporučila indikácia liečba pásového oparu v prípade imunokompetentných pacientov a pacientov s narušeným imunitným systémom.

b) OČNÝ HERPES V PRÍPADE IMUNOKOMPETENTNÝCH DOSPELÝCH

Štúdia 098 bola multicentrová, randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito zdanlivá štúdia porovnávajúca famciklovir v dávkovaní 500 mg tid s aciklovirom v dávkovaní 800 mg päťkrát denne. Do štúdie boli zaradení pacienti s lokalizovaným pásovým oparom zahŕňajúcim očnú vetvu trojklaného nervu. Primárnym parametrom účinnosti bol pomer pacientov, ktorí mali počas štúdie očné prejavy (7-dňová liečebná fáza a 6-mesačná doba sledovania).

Pomer pacientov, ktorí mali počas štúdie očné prejavy, bol v prípade pacientov užívajúcich famciklovir podobný ako v prípade pacientov užívajúcich aciklovir. Pomer pacientov so závažnými očnými prejavmi bol v obidvoch liečebných skupinách tiež podobný. Percento pacientov, ktorí počas štúdie zažili stratu zrakovej ostrosti, bolo dvojnásobne vyššie v prípade pacientov užívajúcich aciklovir v porovnaní s pacientmi užívajúcimi famciklovir. Pokiaľ ide o primárny parameter účinnosti alebo sekundárne parametre účinnosti, nezistili sa významné rozdiely.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že účinná liečba vedie k zníženiu miery komplikácií očného herpesu; jej rozsah je však diskutabilný. V tom čase boli klinické prínosy liečby aciklovirom dobre známe a aciklovir bol súčasťou štandardnej starostlivosti na minimalizovanie očných komplikácií spojených s očným herpesom. Preto nebola zaradená skupina užívajúca placebo, v dôsledku čoho sa zredukovali poznámky o absolútnej účinnosti antivírusových liekov pri prevencii očných komplikácií v tejto štúdii. V porovnaní so správami z literatúry o neliečených pacientoch alebo o pacientoch liečených placebom sa však zdá, že famciklovir zmierňuje dôležité očné prejavy.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že indikácia liečba očného herpesu v prípade imunokompetentných pacientov je podložená dostupnými údajmi.

c) GENITÁLNY HERPES, PRVÁ EPIZÓDA A REKURENTNÉ EPIZÓDY V PRÍPADE IMUNOKOMPETENTNÝCH DOSPELÝCH A REKURENTNÉ EPIZÓDY V PRÍPADE DOSPELÝCH S NARUŠENÝM IMUNITNÝM SYSTÉMOM

Štúdie 004, 011 a 040 boli randomizované multicentrové štúdie. Ako porovnávací liek sa použil aciklovir a primárnym parametrom bol čas do ústupu šírenia vírusu. Štúdie 035 a 036 boli randomizované, dvojito zaslepené, multicentrové štúdie kontrolované placebom, určené na porovnanie účinnosti a bezpečnosti 3 dávok famcikloviru (125 mg, 250 mg, 500 mg) s účinnosťou a bezpečnosťou placeba pri akútnej liečbe rekurentnej epizódy genitálneho herpesu. Pacienti museli mať lézie v genitálnej oblasti. Tieto štúdie preukázali, že famciklovir je pri liečbe rekurentného genitálneho herpesu výrazne lepší ako placebo. Voľba kontroly placebom v oboch štúdiách však bola sporná. Kľúčové štúdie zahŕňali skupiny s rôznym dávkovaním famcikloviru.

Štúdia 083 bola predložená na dôkaz účinnosti v prípade pacientov s narušenou imunitou s vírusovými infekciami v dôsledku vírusu herpes simplex. Táto štúdia bola randomizovaná, kontrolovaná aciklovirom, dvojito zaslepená, dvojito zdanlivá multicentrová štúdia skúmajúca famciklovir v porovnaní s aciklovirom v prípade epizodickej liečby rekurentných sliznično-kožných vírusových infekcií v dôsledku vírusu herpes simplex v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV iniciovanej klinikou. Pokiaľ ide o primárny parameter účinnosti, na stanovenie účinkov liečby sa použili intervaly spoľahlivosti pre rozdiel v pomeroch (famciklovir mínus aciklovir). Famciklovir sa považoval za ekvivalentný acikloviromu, ak bol horný limit dvojstranného 95 % intervalu spoľahlivosti menší ako 15 %. Sekundárne premenné zahŕňali pomer pacientov, u ktorých sa v priebehu štúdie vytvorili nové lézie (vrátane času prerušenia liečby v rámci štúdie), čas do úplného zahojenia, čas do ústupu šírenia vírusu a čas do ústupu bolesti v dôsledku lézií. Štúdia 083 preukázala, že famciklovir je pri herpese simplex v prípade HIV pozitívnych pacientov rovnako účinný ako aciklovir.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že indikácia liečba prvej epizódy a rekurentných epizód genitálneho herpesu v prípade imunokompetentných pacientov a liečba rekurentných epizód genitálneho herpesu v prípade pacientov s narušeným imunitným systémom je podložená dostupnými údajmi.

d) UPRESIA REKURENTNÉHO GENITÁLNEHO HERPESU V PRÍPADE IMUNOKOMPETENTNÝCH DOSPELÝCH A DOSPELÝCH S NARUŠENÝM IMUNITNÝM SYSTÉMOM

Na podporu terapeutického prínosu famcikloviru pre supresívnu liečbu genitálneho herpesu bola predložená jedna štúdia zisťujúca dávkovanie (štúdia 024) a dve kľúčové štúdie (štúdia 033 a 049) zahŕňajúce imunokompetentných pacientov a jedna štúdia zisťujúca dávkovanie (štúdia 102) zahŕňajúca pacientov s narušeným imunitným systémom.

Všetky štúdie skúmajúce supresiu genitálneho herpesu boli kontrolované placebom. Kľúčové štúdie 033 a 049 zahŕňajúce imunokompetentných pacientov boli randomizované, dvojito zaslepené štúdie kontrolované placebom. Pacienti, ktorí splnili kritériá spôsobilosti, boli náhodne pridelení na užívanie famcikloviru (125 mg tid, 250 mg bid alebo 250 mg tid) alebo placeba počas 52 týždňov. Táto skupina zahŕňala pacientov, ktorí boli kandidátmi na supresívnu liečbu. Výsledky zo štúdie 033 a 049 preukázali významný účinok famcikloviru, pokiaľ ide o supresiu rekurentného genitálneho herpesu.

Štúdia 024 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom, ktorá skúmala čas do prvej rekurencie. Výsledky ukázali, že obidva režimy bid (*bis in die*, dvakrát denne; 125 a 250 bid) boli výrazne lepšie ako placebo. Vo väčšine uskutočnených analýz sa ukázalo, že výrazne lepšie výsledky ako pri použití placeba sa dosiahli len pri použití famcikloviru 250 mg bid.

Štúdia 102 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, skrížená štúdia kontrolovaná placebom na určenie bezpečnosti a účinnosti perorálneho famcikloviru pri supresii symptomatického a asymptomatického rekurentného genitálneho herpesu v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV. Účastníci boli náhodne pridelení na užívanie famcikloviru 500 mg alebo placeba bid počas 8 týždňov a potom nasledovala 7-dňová prestávka a druhé 8-týždňové obdobie, počas ktorého sa pacientom nasadil režim, ktorý nebol nasadený v prvom období. Primárnym parametrom účinnosti bol počet (%) dní šírenia vírusu z anogenitálneho miesta. Ku kľúčovým sekundárnym parametrom účinnosti patrili počet (%) dní šírenia vírusu z ktoréhokoľvek miesta a počet (%) dní šírenia vírusu špecifického pre miesto počas každého liečebného obdobia.

Všetci pacienti, ktorí začali užívať liek v rámci štúdie počas 1. obdobia, boli zaradení do analýzy skupiny pacientov, ktorá mala byť liečená, pre toto obdobie. Zaradených a liečených bolo 48 pacientov. Z nich dokončilo štúdiu len 27 pacientov. V 1. období vysadilo liečbu celkovo 14 pacientov a v 2. období vysadilo liečbu 7 pacientov. Medzi liečebnými skupinami sa v čase vysadenia lieku nepozorovali žiadne rozdiely. Štúdia sa považovala za príliš krátku na spoľahlivé hodnotenie profylaktickej účinnosti famcikloviru. Zistilo sa však, že pomer pacientov užívajúcich placebo pri šírení vírusu z anogenitálneho miesta v 1. období bol približne 4-násobne väčší ako pomer pacientov

liečených famciklovirom s anogenitálnym šírením vírusu a rozdiely medzi liečebnými skupinami, čo sa týka pomeru pacientov so šírením vírusu, boli štatisticky významné v 1. období aj v skrížených analýzach.

Výbor CHMP uznal, že sa neuskutočnila žiadna komparatívna štúdia skúmajúca aciklovir. Súhlasil však s tým, že indikácia supresie rekurentného genitálneho herpesu v prípade imunokompetentných dospelých a dospelých s narušeným imunitným systémom je podložená dostupnými údajmi.

Časť 4.2: Dávkovanie a spôsob podávania

PÁSOVÝ OPAR

PÁSOVÝ OPAR V PRÍPADE IMUNOKOMPETENTNÝCH DOSPELÝCH

V rôznych klinických štúdiách sa skúmalo niekoľko dávok a režimov (bid, tid). Výbor CHMP na základe dostupných údajov usúdil, že režim 500 mg tid sa zdá byť účinnejší ako režim 250 mg tid, pokiaľ ide o skúmané parametre. Pri režime 750 mg tid sa neprejavila žiadna výhoda v porovnaní s režimom 500 mg tid.

Výbor CHMP pre túto indikáciu schválil dávkovanie 500 mg tid počas obdobia 7 dní.

PÁSOVÝ OPAR V PRÍPADE DOSPELÝCH S NARUŠENÝM IMUNITNÝM SYSTÉMOM

V štúdii 086 boli pacienti s narušeným imunitným systémom s pásovým oparom liečení 10 dní famciklovirom v dávkovaní 500 mg tid, alebo aciklovirom v dávkovaní 800 mg tid počas 10 dní. Dávkovací režim famcikloviru 500 mg tid bol zvolený ako najvyššia povolená dávka pre pásový opar v prípade imunokompetentných pacientov. Na maximalizáciu účinnosti v tejto rizikovej skupine pacientov bola zvolená dĺžka liečby 10 dní.

Výbor CHMP usúdil, že štúdia predložená na podporu tejto indikácie (086) má niekoľko nedostatkov (napr. primárny parameter „tvorba nových lézií počas liečby“ má sporný význam, štúdia nebola určená na porovnanie sekundárnych parametrov), ale z údajov vyplýva podobná účinnosť famcikloviru a acikloviru v dávkovaní 5 x 800 mg/deň. Navrhnutý režim (500 mg bid) je tiež v súlade so súčasnými odporúčaniami a so súhrmi charakteristických vlastností lieku vo veľkej väčšine členských štátov.

OČNÝ HERPES V PRÍPADE IMUNOKOMPETENTNÝCH DOSPELÝCH

V štúdii 098 sa dokázalo, že famciklovir v dávke 500 mg tid nie je menej účinný ako aciklovir v dávke 5 x 800 mg/deň. Poznamenalo sa, že táto dávka je tiež v súlade so súčasnými odporúčaniami v literatúre (*Dworkin RH a kol.*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). V členských štátoch sa nezistila žiadna nezhoda v dávkovacích režimoch pre túto indikáciu. Výbor CHMP poznamenal, že sa zdá, že štúdia 098 je prijateľná, pokiaľ ide o dizajn a tiež výsledky. Navrhnutá dávka famcikloviru 500 mg tid počas 7 dní mohla byť povolená.

GENITÁLNY HERPES

IMUNOKOMPETENTNÍ DOSPELÍ

ÚVODNÁ (PRVÁ) EPIZÓDA

V kľúčových štúdiách (004, 011, 040) sa skúmalo niekoľko dávok. Medzi skupinami užívajúcimi dávky famcikloviru a acikloviru sa nepozorovali štatisticky významné rozdiely v žiadnom primárnom parametri účinnosti v žiadnej z troch klinických štúdií. Dávka famcikloviru 750 mg tid v štúdii 004 nebola účinnejšia ako dávka 250 mg tid alebo 500 mg tid, pokiaľ ide o primárny parameter účinnosti, a nepoužila sa v ďalších štúdiách.

Zdá sa, že v skupine užívajúcej dávku famcikloviru 125 mg nastal pokles účinnosti v niektorých parametroch v porovnaní so skupinami užívajúcimi vyššie dávky, čo bolo zhodné v týchto dvoch štúdiách. Tiež sa zdá, že dávka famcikloviru 125 mg je menej účinná ako vyššie dávky v prípade primárnych pacientov s novými léziami po začatí antivírusovej liečby. Keďže primárni pacienti majú zvyčajne závažnejšiu prvú epizódu ako pacienti s rekurentnou epizódou (*Sacks 1995*), predpokladalo sa, že úvodná dávka famcikloviru 125 mg bude menej účinná ako vyššia dávka. Medzi dávkami

famcikloviru 250 mg a 500 mg sa nepozorovali žiadne rozdiely vo výsledkoch účinnosti. Všetky dávky famcikloviru boli dobre tolerované bez rozdielov v charaktere alebo frekvencii nežiaducich udalostí medzi rôznymi dávkami famcikloviru. Preto sa zvolila dávka famcikloviru 250 mg ako najnižšia účinná dávka na liečbu prvej epizódy genitálneho herpesu.

EPIZODICKÁ LIEČBA REKURENTNÉHO HERPESU A SUPRESIA REKURENTNÉHO HERPESU. Pokiaľ ide o epizodickú liečbu v členských štátoch, nezistili sa žiadne rozpory, a preto sa dávka 125 mg dvakrát denne počas piatich dní považovala za prijateľné dávkovanie pre túto indikáciu.

Pokiaľ ide o supresiu, dávkovanie 250 mg bid je v súlade s existujúcimi usmerneniami. V dvoch kľúčových štúdiách sa skúmali tri režimy: 125 mg tid, 250 mg bid a 250 mg tid. Všetky režimy boli účinnejšie ako placebo, čo sa týka dvoch primárnych parametrov, ktoré sa považovali za významné. Pokiaľ ide o štúdie 033 a 049, poznamenalo sa, že sa nepozoroval vzťah odpovede a dávky. Výbor CHMP poznamenal, že denná dávka odporúčaná pre epizodickú liečbu rekurentného genitálneho herpesu (125 mg bid) v prípade imunokompetentných pacientov je nižšia ako odporúčaná dávka pre supresiu (250 mg bid). Dávky zvolené pre epizodickú liečbu a supresiu rekurentného genitálneho herpesu v prípade imunokompetentného pacienta sa určili v opakovaných viacdávkových štúdiách kontrolovaných placebom.

Boli predložené dve štúdie (035 a 036) na preskúmanie troch dávok (125 mg, 250 mg a 500 mg bid počas piatich dní) na epizodickú liečbu rekurentného genitálneho herpesu v prípade imunokompetentných pacientov. Všetky tri dávky boli výrazne účinnejšie ako placebo, čo sa týka času do zahojenia lézií, ústupu symptómov a času do ústupu šírenia vírusu. Medzi týmito tromi skupinami s účinnou dávkou sa nezistili žiadne rozdiely v účinnosti. Celkovo sa nezistili rozdiely v charaktere, frekvencii alebo závažnosti nežiaducich udalostí medzi týmito tromi skupinami s účinnou dávkou alebo placebom. Dávka 125 mg bid sa preto určila ako najnižšia účinná dávka.

V týchto troch štúdiách sa tiež riešil dávkovací režim pre supresiu rekurentného genitálneho herpesu v prípade imunokompetentných pacientov. V štúdiu skúmajúcej dávkový rozsah (024) sa zistilo, že obidva režimy 125 mg a 250 mg bid sú významne lepšie ako placebo. Podľa analýzy času do prvej klinicky potvrdennej rekurencie genitálneho herpesu mala však najväčší vplyv na supresiu dávka 250 mg bid.

Hoci sa zdá paradoxné, že dávka odporúčaná na supresiu rekurencie genitálneho herpesu je vyššia ako dávka, ktorá sa používa na liečbu aktívneho vypuknutia rekurencie, kľúčovým parametrom bol čas do klinicky potvrdennej rekurencie. Pokiaľ ide o tento parameter, dávka 250 mg bid bola lepšia ako dávka 125 mg bid.

V kľúčových štúdiách 033 a 049 sa hodnotila dávka 250 mg bid spolu s dávkami 125 mg tid a 250 mg tid. Všetky dávkovacie režimy boli účinné v porovnaní s placebom a navzájom podobné na základe času do prvej klinicky potvrdennej rekurencie a pomeru pacientov bez epizód lézií potvrdených virologicky po 6 mesiacoch.

Vzhľadom na výsledky týchto troch štúdií sa na supresiu genitálneho herpesu zvolila dávka 250 mg bid, pretože bola lepšia ako dávkovanie raz denne a režimy 125 mg bid v štúdiu 024, jej účinnosť sa dokázala vo všetkých troch štúdiách, pričom v štúdiách 033 a 049 sa v porovnaní s ňou nepozorovala žiadna zrejma výhoda režimov tid.

Výbor CHMP dospel k záveru, že dostupné údaje podporujú účinnosť a bezpečnosť obidvoch zvolených dávok – dávky 125 mg bid na liečbu rekurentných epizód a dávky 250 mg bid na supresívnu liečbu genitálneho herpesu.

DOSPELÍ S NARUŠENÝM IMUNITNÝM SYSTÉMOM

EPIZODICKÁ LIEČBA REKURENTNÉHO HERPESU

Famvir je indikovaný na epizodickú liečbu rekurentných infekcií v dôsledku vírusu herpes simplex v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV, pre ktorých je odporúčaný dávkovací režim 500 mg dvakrát denne počas siedmich dní. Výbor CHMP teda schválil obmedzenie na rekurentný genitálny

herpes v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV, čo odzrkadľuje výsledok príslušnej klinickej štúdie (083).

Súhrn kombinovaných štúdií 102 a 195 dokazuje prínosy famcikloviru pri supresii rekurencie HSV v prípade imunokompetentných pacientov v porovnaní s pacientmi infikovanými vírusom HIV. V štúdií 102 ostalo bez rekurencie 83 % pacientov infikovaných vírusom HIV užívajúcich famciklovir v porovnaní so 42 % pacientov užívajúcich placebo. Počas 4 mesiacov štúdie 195 ostalo bez klinicky diagnostikovanej rekurencie 90 % pacientov infikovaných vírusom HIV. Výsledky oboch štúdií sú podobné ako výsledky, ktoré hlásili Mertz a kol. (1997) v prípade imunokompetentných pacientov v jednej 4-mesačnej štúdií, kde 90 % pacientov užívajúcich famciklovir ostalo bez virologicky potvrdeného genitálneho herpesu v porovnaní so 48 % pacientov liečených placebom. Hoci obidve štúdie 102 a 195 boli malé, čo sa týka rozsahu zúčastnených pacientov, výsledky supresie vírusovej rekurencie boli zhodné a aplikovali sa na pacientov s počtom buniek CD4+ nižším ako 200 buniek/mm³ a na pacientov s počtom buniek CD4+ vyšším ako 200 buniek/mm³. Dĺžka aktívneho liečebného obdobia bola len 8 týždňov. Hoci štúdia 195 neobsahovala kontrolu, poskytla určitý podporný dôkaz supresívnej účinnosti aj pokiaľ ide o iné parametre (virologická/klinická rekurencia). Hoci kľúčová štúdia pre túto indikáciu/skupinu (083) mala určité nedostatky, ktoré spoločne vylučujú vyvodenie spoľahlivého záveru o podobnej účinnosti režimu famcikloviru 500 mg bid v porovnaní s režimom acikloviru 5x 400 mg, uznalo sa, že tento režim je povolený vo väčšine členských štátov EÚ. Článok *Stricka a kol.* (2006) rozoberá význam supresívnej liečby v porovnaní s epizodickou liečbou HSV v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV. Famciklovir v dávke 500 mg bid je teda účinný a bezpečný pri supresii rekurentných prípadov HSV v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV. Výbor CHMP tak schválil dávku 500 mg bid počas siedmich dní ako povolené dávkovanie v tejto indikácii.

SUPRESIA REKURENTNÉHO HERPESU

Niektoré usmernenia odporúčajú režim 500 mg bid; neskúmal sa žiadny iný režim. Štúdia 102 porovnávala dávku famcikloviru 500 mg bid s placebom. Povolený dávkovací režim pre epizodickú alebo supresívnu liečbu rekurentného genitálneho herpesu v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV je 500 mg bid. Odporúčaná dávka pre liečbu pacientov infikovaných vírusom HIV je väčšia ako dávka odporúčaná pre imunokompetentných pacientov, pretože z klinických skúseností a z praxe predpisovania lieku vyplýva, že na zabezpečenie adekvátnej supresie v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV sú potrebné vyššie dávky antivírusových liekov. V klinických štúdiách sa tiež zistilo, že famciklovir v dávke 500 mg bid je účinný, bezpečný a dobre tolerovaný v tejto skupine pacientov.

Výbor CHMP teda schválil toto dávkovanie.

Osobité skupiny pacientov

Výbor CHMP schválil odporúčania týkajúce sa dávkovania v prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek, pacientov s narušenou funkciou obličiek na hemodialýze, pacientov s narušenou funkciou pečene a v prípade starších pacientov.

Famvir sa neodporúča používať v prípade detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože v tejto skupine pacientov nie sú dostupné žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Úvahy o dávke 750 mg

Výbor CHMP sa zmienil o odporúčaných dávkach pre rôzne dávkovania, ako už bolo uvedené. Najvyššia dávka famcikloviru, ktorá sa môže podať po vyhodnotení predložených údajov, je 500 mg. Teda tableta o sile 750 mg sa považuje za prekonanú. Výbor CHMP preto odporúča zrušiť túto silu v príslušných členských štátoch. V rámci EHP je sila tablety 750 mg v súčasnosti povolená len v Írsku, Spojenom kráľovstve a Španielsku.

Časť 4.3: Kontraindikácie

Táto časť bola aktualizovaná tak, že sa vypustili skupiny pacientov, ktoré sa neskúmali, pretože to má byť uvedené v časti 4.4. Famvir sa nemá používať v prípade precitlivenosti na účinnú látku, na niektorú z pomocných látok a na penciklovir.

Časť 4.4: Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Táto časť sa aktualizovala tak, že odzrkadľuje použitie v osobitných skupinách pacientov, čo bolo predtým uvedené v časti 4.3. Ďalej bolo revidované upozornenie tak, že uvádza, že hoci frekvencia šírenia vírusu sa znížila použitím antivírusového lieku, riziko prenosu je teoreticky stále možné, a preto pacientov treba upozorniť, aby sa vyhýbali pohlavnému styku. Nedávna publikácia od *Moneya B. a kol.* podporila uvedenie tohto upozornenia, ktoré schválil výbor CHMP.

Časť 4.5: Liekové a iné interakcie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie. Famciklovir sa však *in vivo* rýchlo mení na penciklovir, ktorý sa z plazmy vylučuje najmä obličkami. Probenecid, známy inhibítor transportného systému organických kyselín, alebo lieky, ktoré sa vo veľkej miere vylučujú aktívnou renálnou tubulárnou sekréciou, môžu ovplyvniť vylučovanie pencikloviru obličkami prostredníctvom inhibície alebo kompetície na mieste tubulárnej sekrécie. V literatúre sa nachádza dôkaz, že probenecid ovplyvňuje vylučovanie zlúčenín, ktoré sú štrukturálne podobné ako penciklovir. Interakcia famcikloviru/pencikloviru s probenecidom sa preto nemôže vylúčiť. V analógii s uvedenými správami vznikla hypotéza, že probenecid môže zvýšiť AUC pencikloviru približne o 50 %. Výbor CHMP súhlasil s tým, že pacienti liečení dávkou 500 mg tid spolu s probenecidom by sa mali sledovať na toxicitu. Tiež sa súhlasilo s tým, že zníženie dávky na 250 mg tid je najlepšia voľba, keď sa vyskytne výrazná toxicita. Znenie súhrnu charakteristických vlastností lieku sa aktualizovalo tak, aby odzrkadľovalo túto skutočnosť.

Táto časť sa tiež aktualizovala tak, aby odzrkadľovala liekové interakcie v dôsledku pôsobenia aldehydoxidázy. Premena famcikloviru na penciklovir *in vivo* zahŕňa dva kroky: deacetyláciu famcikloviru na 6-deoxypenciklovir a oxidáciu 6-deoxypencikloviru na penciklovir. Deacetylácia je katalyzovaná enzýmom aldehydoxidáza. Nedávno boli publikované dva články o výskume inhibície ľudskej pečenej aldehydoxidázy *in vitro* (*Obach 2004; Obach, a kol. 2004*). Najsilnejším inhibítorom, ktorý sa zistil v týchto štúdiách *in vitro*, bol raloxifén.

Časť 4.6: Gravidita a laktácia

Táto časť bola aktualizovaná v súlade s informáciami v časti 5.3, najmä čo sa týka plodnosti mužov. Výsledky zo štúdií dokazujú neprítomnosť akéhokoľvek účinku na počet spermií alebo najmä na ich koncentráciu, čo poskytuje silný dôkaz, že tento druh testikulárnej toxicity pozorovaný v prípade zvierat nebol zrejímý v prípade ľudí. Tieto klinické štúdie na rozdiel od toxikologických zistení, že famciklovir vytvára testikulárnu toxicitu v prípade potkanov, myši a psov v dávkach najmenej 150 mg/kg, jasne dokazujú, že famciklovir v terapeutických dávkach 250 mg bid (asi 6 mg/kg) neovplyvňuje spermatogézu u ľudí ani kvalitu semena. Dlhodobá liečba famciklovirom v dávke 250 mg bid počas 52 týždňov bola navyše dobre tolerovaná v prípade mužov s rekurentným genitálnym herpesom a dokázal sa profil bezpečnosti porovnateľný s placebom.

V niekoľkých parametroch spermií sa po dlhodobej liečbe famciklovirom v dávke 250 mg bid nepozorovali zhodné zmeny. Nemožno však vylúčiť, že krátkodobá liečba vysokými dávkami (napr. 500 mg tid) môže ovplyvniť plodnosť mužov. V súlade s tým bola aktualizovaná časť 4.6.

Časť 4.7: Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, ktorí zažili určité nežiaduce udalosti, by však nemali viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

Časť 4.8: Nežiaduce účinky

Frekvencie a zoznam nežiaducich udalostí v tejto časti sa aktualizovali na základe začleneného hodnotenia bezpečnosti nežiaducich udalostí pozorovaných v klinických štúdiách, a skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh.

Časť 5.1: Farmakodynamické vlastnosti

Preskúmala sa analýza súčasných údajov o vírusovej rezistencii voči famcikloviru, čo sa odzrkadľuje v tejto časti. Nie je dostupný dôkaz o zvýšení rezistencie napriek stále častejšiemu používaniu antivírusových liekov. Schopnosť vírusu HSV vytvoriť celoživotnú latentnú infekciu spolu so zistením, že veľká väčšina rezistentných izolátov HSV, ktoré sa dosiaľ skúmali, znižuje patogenitu spojenú s vírusom divého typu, pomáha vysvetliť toto zistenie. Táto časť súhrnu charakteristických vlastností lieku sa teda revidovala tak, že odzrkadľuje súčasné poznatky o vírusovej rezistencii.

Časť 5.2: Farmakokinetické vlastnosti

Táto časť sa preskúmala, najmä pokiaľ ide o osobitné skupiny pacientov, ako sú napríklad starší pacienti. Priemerná AUC pencikloviru bola na základe skrížených porovnaní asi o 30 % vyššia a renálny klírens pencikloviru bol asi o 20 % nižší po perorálnom podaní famcikloviru v prípade starších dobrovoľníkov (65 – 79 rokov) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi. Tento rozdiel môže byť sčasti zapríčinený rozdielmi vo funkcii obličiek medzi týmito dvomi vekovými skupinami. Neodporúča sa upraviť dávkovanie podľa veku, ak funkcia obličiek nie je narušená.

Časť 5.3: Predklinické údaje o bezpečnosti

Aktualizoval sa výrok o reverzibilite degeneratívneho testikulárneho epitelu. Výrok, že zistenia týkajúce sa semenníkov boli značne reverzibilné, podporujú pozorovania v štúdiách skúmajúcich toxicitu po dlhodobom podávaní lieku, v ktorých boli zistenia týkajúce sa semenníkov značne reverzibilné po 12-týždňovom uzdravovaní a čiastočne reverzibilné po kratšej dobe uzdravovania.

Výbor CHMP nepovažoval odpoveď držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh za úplne uspokojivú. Výbor CHMP však schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh uskutočniť špecifické sledovanie a nahlásiť malignity v budúcich správach o periodickom rozbere bezpečnosti lieku.

Písomná informácia pre používateľov

Písomná informácia pre používateľov bola aktualizovaná tak, aby odzrkadľovala harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ OBALU A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Výbor CHMP vzhľadom na vyhodnotenie návrhu a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a vzhľadom na diskusie v rámci výboru prijal harmonizované dokumenty týkajúce sa informácie o rôznych formách produktu Famvir a súvisiace názvy, pričom vzal do úvahy liekové formy. Boli harmonizované najmä indikácie a ich súvisiace odporúčania týkajúce sa dávkovania. Boli schválené záväzky, ktoré má splniť držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh. Výbor CHMP vzhľadom na uvedené skutočnosti považuje pomer prínosu a rizika lieku Famvir za priaznivý a harmonizované dokumenty informácie o produkte za schváliteľné.

Keďže

- dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,

- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh, sa hodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeniť a doplniť povolenia na uvedenie lieku na trh, ktorých súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III pre liek Famvir a súvisiace názvy (pozri prílohu I). Výbor CHMP tiež odporučil zrušiť silu lieku Famvir a súvisiace názvy 750 mg filmom obalené tablety.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 125 mg filmom obalené tablety

Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 250 mg filmom obalené tablety

Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 500 mg filmom obalené tablety

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

[Má byť vyplnené národne]

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

[Má byť vyplnené národne]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Infekcie vírusom varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Famvir je indikovaný na

- liečbu herpes zoster a herpes zoster ophthalmicus u dospelých s normálnym imunitným systémom (pozri časť 4.4)
- liečbu herpes zoster u dospelých s oslabeným imunitným systémom (pozri časť 4.4)

Infekcie vírusom herpes simplex (HSV) – herpes genitalis

Famvir je indikovaný na

- liečbu prvej epizódy a recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom
- liečbu recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom
- potlačenie recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s normálnym a oslabeným imunitným systémom

Neboli vykonané klinické štúdie u pacientov infikovaných vírusom herpes simplex s imunitným systémom oslabeným z iných dôvodov ako infekciou HIV (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Herpes zoster u dospelých s normálnym imunitným systémom

500 mg trikrát denne počas siedmich dní.

Liečbu sa má začať čo najskôr po diagnostikovaní herpes zoster.

Herpes zoster u dospelých s oslabeným imunitným systémom

500 mg trikrát denne počas desiatich dní.

Liečbu sa má začať čo najskôr po diagnostikovaní herpes zoster.

Herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom

Prvá epizóda herpes genitalis: 250 mg trikrát denne počas piatich dní. Odporúča sa začať liečbu čo najskôr po diagnostikovaní prvej epizódy herpes genitalis.

Epizodická liečba recidivujúceho herpes genitalis: 125 mg dvakrát denne počas piatich dní. Odporúča sa začať liečbu čo najskôr po objavení sa prodromálnych príznakov (napr. mravčenie, svrbenie, pálenie, bolesť) alebo lézií.

Recidivujúci herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom

Epizodická liečba recidivujúceho herpes genitalis: 500 mg dvakrát denne počas siedmich dní. Odporúča sa začať liečbu čo najskôr po objavení sa prodromálnych príznakov (napr. mravčenie, svrbenie, pálenie, bolesť) alebo lézií.

Potlačenie recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom

250 mg dvakrát denne. Supresívna liečba musí byť prerušená po maximálne 12 mesiacoch nepretržitej antivírusovej liečby, aby sa vyhodnotila frekvencia a závažnosť recidív. Minimálne obdobie na vyhodnotenie musí zahŕňať dve recidívy. U pacientov, u ktorých naďalej pretrváva závažné ochorenie, môže byť obnovená supresívna liečba.

Potlačenie recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom

500 mg dvakrát denne.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Pretože znížený klírens pencikloviru súvisí so zníženou funkciou obličiek, vyjadrené klírensom kreatinínu, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť dávkovaniu tohto lieku pacientom so zhoršenou funkciou obličiek. Odporúčané dávkovania pre dospelých s poškodením funkcie obličiek sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Odporúčané dávkovanie u dospelých pacientov s poškodením funkcie obličiek

Indikácia a režim nominálneho dávkovania	Klírens kreatinínu [ml/min]	Upravený režim dávkovania
Herpes zoster u dospelých s normálnym imunitným systémom		
500 mg trikrát denne počas 7 dní	≥ 60	500 mg trikrát denne počas 7 dní
	40 až 59	500 mg dvakrát denne počas 7 dní
	20 až 39	500 mg raz denne počas 7 dní
	< 20	250 mg raz denne počas 7 dní
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každej dialýze počas 7 dní
Herpes zoster u dospelých s oslabenou imunitou		
500 mg trikrát denne počas 10 dní	≥ 60	500 mg trikrát denne počas 10 dní
	40 až 59	500 mg dvakrát denne počas 10 dní
	20 až 39	500 mg raz denne počas 10 dní
	< 20	250 mg raz denne počas 10 dní
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každej dialýze počas 10 dní
Herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom – prvá epizóda herpes genitalis		
250 mg trikrát denne počas 5 dní	≥ 40	250 mg trikrát denne počas 5 dní
	20 až 39	250 mg dvakrát denne počas 5 dní
	< 20	250 mg raz denne počas 5 dní
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každej dialýze počas 5 dní
Herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom – epizodická liečba recidivujúceho herpes genitalis		
125 mg dvakrát denne počas 5 dní	≥ 20	125 mg dvakrát denne počas 5 dní
	< 20	125 mg raz denne počas 5 dní
	Hemodialyzovaní pacienti	125 mg po každej dialýze počas 5 dní
Herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom – epizodická liečba recidivujúceho herpes genitalis		
500 mg dvakrát denne počas 7 dní	≥ 40	500 mg dvakrát denne počas 7 dní
	20 až 39	500 mg raz denne počas 7 dní
	< 20	250 mg raz denne počas 7 dní
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každej dialýze počas 7 dní
Potlačenie recidivujúceho herpes genitalis u dospelých		

s normálnym imunitným systémom

250 mg dvakrát denne	≥ 40	250 mg dvakrát denne
	20 až 39	125 mg dvakrát denne
	< 20	125 mg raz denne
	Hemodialyzovaní pacienti	125 mg po každej dialýze

Potlačenie recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom

500 mg dvakrát denne	≥ 40	500 mg dvakrát denne
	20 až 39	500 mg raz denne
	< 20	250 mg raz denne
	Hemodialyzovaní pacienti	250 mg po každej dialýze

Hemodialyzovaní pacienti s poškodenou funkciou obličiek

Keďže 4-hodiná hemodialýza viedla k zníženiu koncentrácie pencikloviru v plazme až o 75%, famciklovir sa má podať hneď po dialýze. Odporúčané režimy dávkovania pre hemodialyzovaných pacientov sú uvedené v Tabuľke 1.

Pacienti s poškodenou funkciou pečene

U pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Údaje o pacientoch s ťažkým poškodením funkcie pečene nie sú dostupné (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávkovania nie je potrebná, ak nie je zhoršená funkcia obličiek.

Deti a dospievajúci

Famvir sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Famvir možno užívať bez ohľadu na príjem jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Precitlivenosť na penciklovir.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaníPoužitie u pacientov s poškodenou funkciou obličiek

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek je nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.9).

Použitie u pacientov s poškodenou funkciou pečene

Famciklovir sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Premena famcikloviru na jeho aktívny metabolit penciklovir môže byť u týchto pacientov neúplná, čo má za následok nižšiu plazmatickú koncentráciu pencikloviru, a teda môže dôjsť k oslabeniu účinnosti famcikloviru.

Použitie na liečbu herpes zoster

Klinická odpoveď sa má podrobne sledovať, najmä u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Ak je odpoveď na perorálnu liečbu považovaná za nedostatočnú, má sa zvážiť intravenózna antivírusová liečba.

Pacienti s herpes zoster s komplikáciami, t.j. zasiahnutím orgánov, diseminovaným zoster, motorickými neuropatiami, encefalitídou alebo cerebrovaskulárnymi komplikáciami, majú byť liečení intravenóznou antivírusovou liečbou.

Aj pacienti s oslabeným imunitným systémom s herpes zoster ophtalmicus alebo pacienti, u ktorých je zvýšené riziko diseminácie ochorenia a zasiahnutia vnútorných orgánov, majú byť liečení intravenóznou antivírusovou liečbou.

Prenos herpes genitalis

Pacientov je potrebné poučiť, aby sa zdržali pohlavného styku v čase, keď sa prejavujú príznaky, a to aj vtedy, keď sa už začali liečiť antivirotikom. Počas supresívnej liečby antivirotikami je frekvencia šírenia vírusu významne znížená. Napriek tomu je prenos stále možný. Preto sa okrem liečby famciclovikom odporúča, aby pacienti praktizovali bezpečnejší sex.

Iné

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na famciklovir

Neboli zistené žiadne klinicky významné interakcie.

Súbežné podávanie probenecidu môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie pencikloviru, aktívneho metabolitu famcikloviru, v dôsledku kompetície pri eliminácii.

Preto pacienti užívajúci famciklovir v dávke 500 mg trikrát denne súčasne s probenecidom, musia byť sledovaní na toxicitu. Ak pacienti pociťujú silné závraty, somnolenciu, zmätenosť alebo iné poruchy centrálného nervového systému, možno zvážiť zníženie dávky famcikloviru na 250 mg trikrát denne.

Famciklovir potrebuje aldehydoxidázu na premenu na penciklovir, jeho aktívny metabolit. Preukázalo sa, že raloxifén je silný inhibítor tohto enzýmu *in vitro*. Súčasné podávanie raloxifénu môže ovplyvniť tvorbu pencikloviru a tým aj účinnosť famcikloviru. Keď je raloxifén podávaný súčasne s famciclovikom, je potrebné sledovať klinickú účinnosť antivírusovej liečby.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Dostupné je iba obmedzené množstvo dát (výsledky u menej ako 300 gravidít) o užívaní famcikloviru tehotnými ženami. Vychádzajúc z týchto obmedzených množstiev informácií, kumulatívna analýza prospektívnych aj retrospektívnych prípadov tehotenstva neposkytla dôkazy naznačujúce, že produkt spôsobuje špecifické poškodenie plodu alebo vrodenú anomáliu. Štúdie na zvieratách nepreukázali embryotoxické alebo teratogénne účinky famcikloviru alebo pencikloviru (aktívneho metabolitu famcikloviru). Famciklovir má byť v tehotenstve užívaný, iba ak potenciálne prínosy liečby prevážia potenciálne riziká.

Laktácia

Nie je známe, či sa famciklovir vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie pencikloviru do materského mlieka. Ak zdravotný stav ženy vyžaduje liečbu famciclovikom, má sa zvážiť ukončenie dojčenia.

Fertilita

Klinické údaje nenaznačujú vplyv famcikloviru na mužskú plodnosť po dlhodobej liečbe perorálnou dávkou 250 mg dvakrát denne (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí pociťujú závraty, somnolenciu, zmätenosť či iné poruchy centrálnej nervovej sústavy počas užívania Famviru, nemajú viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas klinických skúšaní boli hlásené bolesti hlavy a nauzea. Zvyčajne boli slabé alebo stredne silné a vyskytovali sa s podobnou incidenciou ako u pacientov, ktorí dostávali liečbu placebom. Všetky ostatné nežiaduce reakcie boli pridané po uvedení na trh.

Celkovo dostávalo famciklovir v odporúčanej dávke 1 587 pacientov v štúdiách kontrolovaných placebom (n=657) a účinnou látkou (n=930). Tieto klinické štúdie boli retrospektívne prehodnotené, aby sa získali kategórie frekvencie pre všetky nežiaduce reakcie spomenuté nižšie. Pre nežiaduce reakcie, ktoré vôbec neboli v týchto štúdiách pozorované, sa neočakáva horný limit 95% intervalu spoľahlivosti vyšší ako 3/X (na základe „pravidla troch“), kde X predstavuje celkovú veľkosť vzorky (n=1 587).

Nežiaduce reakcie (Tabuľka 2) sú zoradené podľa označenia frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé:	Trombocytopenia.
Psychické poruchy	
Menej časté:	Zmätenosť.
Zriedkavé:	Halucinácie.
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté:	Bolest' hlavy.
Časté:	Závraty, somnolencia.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Nauzea, vracanie.
Poruchy pečene a žľových ciest	
Časté:	Abnormálne výsledky testov funkcie pečene.
Zriedkavé:	Cholestatická žltacka.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté:	Exantém, pruritus.
Menej časté:	Urtikária, závažné kožné reakcie* (napr. multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

* Nikdy neboli hlásené z klinických skúšaní; kategória je založená na „pravidle troch“.

Vo všeobecnosti, nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní s pacientmi s oslabeným imunitným systémom boli podobné ako v hláseniach u populácie s normálnym imunitným systémom. Nauzea, vracanie a abnormálne výsledky testov funkcie pečene boli hlásené častejšie, najmä pri vyšších dávkach.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním famcikloviru sú obmedzené. Pri predávkovaní sa má poskytnúť náležitá podporná a symptomatická liečba. Zriedkavo bolo hlásené akútne zlyhanie obličiek u pacientov s primárnym ochorením obličiek, keď dávkovanie famcikloviru nebolo primerane znížené vzhľadom na funkciu obličiek. Penciklovir sa dá odstrániť dialýzou; po 4-hodinovej hemodialýze sa koncentrácia v plazme zníži približne o 75%.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidy a nukleotidy s výnimkou inhibítorov reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AB09

Spôsob účinku

Famciklovir je perorálny prodrug pencikloviru. Famciklovir sa *in vivo* rýchlo premieňa na penciklovir, ktorý je *in vitro* účinný proti vírusom herpes simplex (HSV typ 1 a 2), vírusu varicella zoster, Epstein-Barrovej vírusu a cytomegalovírusu.

Protivírusový účinok perorálne podaného famcikloviru sa dokázal na viacerých zvieracích modeloch: tento účinok sa zakladá na premene famcikloviru na penciklovir *in vivo*. V bunkách infikovaných vírusom tymidínkináza (TK) vírusu fosforyluje penciklovir na monofosfátovú formu, ktorá je následne premenená bunkovými kinázami na trifosfát pencikloviru. Tento trifosfát pretrváva v infikovaných bunkách viac ako 12 hodín a inhibuje predlžovanie reťazca DNA vírusu prostredníctvom kompetitívnej inhibície inkorporácie deoxyguanozíntrifosfátu do rastúcej DNA vírusu, čím zastavuje replikáciu vírusovej DNA. V neinfikovaných bunkách sú pri podávaní pencikloviru koncentrácie penciklovirtrifosfátu iba sotva detekovateľné. Preto je pravdepodobnosť toxicity pre cicavčie bunky hostiteľa nízka a nie je pravdepodobné, že neinfikované bunky sú ovplyvnené terapeutickými koncentraciami pencikloviru.

Rezistencia

Ako pri aciklovire, najčastejšia forma rezistencie vyskytujúca sa medzi kmeňmi HSV je nedostatočná tvorba enzýmu tymidínkináza (TK). Pri týchto TK deficitných kmeňoch by sa vo všeobecnosti očakávalo, že budú vykazovať skríženú rezistenciu proti pencikloviru aj acikloviru.

Výsledky 11 celosvetových klinických štúdií týkajúcich sa pencikloviru (lokálne alebo intravenózne formy) alebo famcikloviru u pacientov s normálnym alebo oslabeným imunitným systémom, vrátane štúdií s liečbou famciklovirom trvajúcou až 12 mesiacov, ukázali malú celkovú frekvenciu izolátov rezistentných na penciklovir: 0,2 % (2/913) u pacientov s normálnym imunitným systémom a 2,1 % (6/288) u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Rezistentné izoláty sa našli hlavne na začiatku liečby alebo v placebovej skupine, pričom rezistencia vznikla počas liečby famciklovirom či penciklovirom alebo po nej iba u dvoch pacientov s oslabeným imunitným systémom.

Klinická účinnosť

V placebom kontrolovaných štúdiách a štúdiách s aktívnou kontrolou s pacientmi s normálnym aj oslabeným imunitným systémom s herpes zoster bez komplikácií bol famciklovir účinný v hojení lézií. V klinickej štúdii s aktívnou kontrolou sa preukázalo, že famciklovir je účinný pri liečbe herpes zoster ophthalmicus u pacientov s normálnym imunitným systémom.

Účinnosť famcikloviru u pacientov s normálnym imunitným systémom pri prvej epizóde herpes genitalis sa preukázala v troch štúdiách s aktívnou kontrolou. Dve placebom kontrolované štúdie s pacientmi s normálnym imunitným systémom a jedna štúdia s aktívnou kontrolou s pacientmi infikovanými HIV s recidivujúcim herpes genitalis preukázali, že famciklovir bol účinný.

Dve placebom kontrolované 12-mesačné štúdie s pacientmi s normálnym imunitným systémom s recidivujúcim herpes genitalis preukázali, že pacienti liečení famciklovirom mali významný pokles

recidív v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Placebom kontrolované a nekontrolované štúdie v trvaní do 16 týždňov preukázali, že famciklovir bol účinný v potláčaní recidivujúceho herpes genitális u pacientov infikovaných HIV; placeboom kontrolovaná štúdia ukázala, že famciklovir významne znížil pomer dní so symptomatickými prejavmi, ako aj s asymptomatickým vylučovaním HSV vírusu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná charakteristika

Absorpcia

Famciklovir je perorálny prodrug protívirusovo aktívnej látky penciklovir. Po perorálnom podaní sa famciklovir rýchlo a extenzívne absorbuje a premieňa na penciklovir. Biologická dostupnosť pencikloviru po perorálnom podaní famcikloviru bola 77%. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia pencikloviru bola 0,8 mikrogramu/ml po perorálnej dávke 125 mg famcikloviru, 1,6 mikrogramu/ml po 250 mg, 3,3 mikrogramu/ml po 500 mg a 5,1 mikrogramu/ml po dávke 750 mg a dosiahla sa s mediánom času 45 minút po podaní.

Krivky plazmatickej koncentrácie pencikloviru v závislosti od času sú podobné po jednorazovom aj opakovanom podávaní (t.i.d. a b.i.d.), čo naznačuje, že nedochádza ku kumulácii pencikloviru pri opakovanom podávaní famcikloviru.

Jedlo neovplyvňuje rozsah systémovej dostupnosti (AUC) pencikloviru po perorálnom podaní famcikloviru.

Distribúcia

Penciklovir a jeho 6-deoxyprekurzor sa málo (< 20%) viažu na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus a eliminácia

Famciklovir sa eliminuje predovšetkým ako penciklovir a jeho 6-deoxyprekurzor, ktoré sa vylučujú močom. V moči sa nenašiel žiaden famciklovir v nezmenenej forme. Tubulárna sekrécia prispieva k eliminácii pencikloviru obličkami.

Terminálny plazmatický polčas pencikloviru po jednorazovom aj opakovanom podávaní famcikloviru bol približne 2 hodiny.

Dôkazy z predklinických štúdií neukázali žiaden potenciál pre indukciu enzýmov cytochrómu P450 a inhibíciu CYP3A4.

Charakteristika v osobitných populáciách

Pacienti s infekciou herpes zoster

Pri nekomplikovanej infekcii herpes zoster nedochádza k významnej zmene farmakokinetiky pencikloviru, ako bolo stanovené po perorálnom podaní famcikloviru. Terminálny plazmatický polčas pencikloviru u pacientov s herpes zoster bol 2,8 h po jednorazovom podaní a 2,7 h po opakovanom podávaní famcikloviru.

Osoby s poškodením funkcie obličiek

Zdanlivý plazmatický klírens, renálny klírens a konštanta rýchlosti eliminácie pencikloviru z plazmy lineárne klesali s poklesom funkcie obličiek, a to po jednorazovom aj opakovanom podávaní. U pacientov s poškodením funkcie obličiek je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Osoby s poškodením funkcie pečene

Mierne až stredne ťažké poškodenie funkcie pečene nemalo vplyv na rozsah systémovej dostupnosti pencikloviru po perorálnom podaní famcikloviru. Neodporúča sa upravovať dávkovanie u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 4.4). Farmakokinetika pencikloviru sa nehodnotila u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene. Premena famcikloviru na aktívny metabolit penciklovir môže byť u týchto pacientov narušená, čo môže mať za následok nižšie plazmatické koncentrácie pencikloviru a teda aj možné zníženie účinnosti famcikloviru.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Na základe krížových porovnaní medzi štúdiami bola priemerná AUC pencikloviru asi o 30% vyššia a renálny klírens pencikloviru asi o 20% nižší po perorálnom podaní famcikloviru starším dobrovoľníkom (65-79 rokov) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi. Tento rozdiel možno čiastočne pripísať rozdielom vo funkcii obličiek medzi týmito dvoma vekovými skupinami. Neodporúča sa upravovať dávkovanie podľa veku, ak nie je zhoršená funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Zaznamenali sa malé rozdiely v renálnom klírense pencikloviru medzi ženami a mužmi, ktoré boli pripísané rodovým rozdielom vo funkcii obličiek. Neodporúča sa úprava dávky podľa pohlavia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Farmakologické štúdie bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Genotoxicita

V komplexnej sérii testov *in vivo* aj *in vitro* zameraných na detekciu génových mutácií, poškodenia chromozómov a reparovateľného poškodenia DNA sa nezistila sa genotoxicita famcikloviru. Ukázalo sa, že penciklovir, tak ako aj iné liečivá tejto triedy, spôsobuje poškodenie chromozómov, ale nevyvoláva génové mutácie v bakteriálnych ani cicavčích bunkových systémoch, ani sa nedokázala zvýšená reparácia DNA *in vitro*.

Karcinogenita

Pri vysokých dávkach u samíc potkanov bol zvýšený výskyt adenokarcinómu mliečnych žliaz, čo je častý nádor v tomto kmeni potkanov používaných v štúdiách. Nezistil sa žiaden vplyv na výskyt neoplázií u samcov potkanov, ani u myší oboch pohlaví.

Reprodukčná toxicita

Narušená fertilita (vrátane histopatologických zmien v semenníkoch, zmenenej morfológie spermií, zníženej koncentrácie a motility spermií a zníženej fertility) bola pozorovaná u samcov potkanov pri dávke 500 mg/kg/deň. Ďalej sa v štúdiách všeobecnej toxicity zaznamenali degeneratívne zmeny testikulárneho epitelu. Tieto zistenia boli reverzibilné a boli pozorované aj pri iných látkach tejto triedy. Štúdie na zvieratách neodhalili žiaden negatívny vplyv na fertilitu samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Má byť vyplnené národne]

6.2 Inkompatibility

[Má byť vyplnené národne]

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužíte lieky alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 125 mg filmom obalené tablety
Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 250 mg filmom obalené tablety
Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 500 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I – Má byť vyplnené národne]

famciklovir

2. LIEČIVO

[Má byť vyplnené národne]

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH , AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 125 mg filmom obalené tablety
Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 250 mg filmom obalené tablety
Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 500 mg filmom obalené tablety
[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

famciklovir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍŠOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 125 mg filmom obalené tablety

Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 250 mg filmom obalené tablety

Famvir a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 500 mg filmom obalené tablety

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

famciklovir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Famvir bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Famvir a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Famvir
3. Ako užívať Famvir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Famvir
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE FAMVIR A NA ČO SA POUŽÍVA

Famvir je liek proti vírusom. Bráni množeniu nákazlivého vírusu. Keďže sa vírus množí veľmi rýchlo po nakazení, liečba bude pre Vás najväčším prínosom vtedy, keď Famvir začnete užívať čím skôr po tom, ako sa objavia prvé príznaky.

Famvir sa používa na liečbu dvoch typov vírusového infekčného ochorenia u dospelých:

- Pásový opar (herpes zoster), čo je vírusové infekčné ochorenie vyvolané vírusom nazvaným varicella zoster (ten istý vírus, ktorý vyvoláva ovčie kiahne). Famvir zabráňuje vírusu ďalej sa v tele šíriť, takže uzdravenie môže prebehnúť rýchlejšie.
- Famvir sa používa aj na liečbu oparu v oblasti okolo oka alebo priamo v oku (herpes zoster ophthalmicus).
- Herpes pohlavných orgánov (herpes genitalis). Herpes genitalis je vírusová infekcia spôsobená vírusom herpes simplex, typ 1 alebo 2. Bežne sa šíri pohlavným stykom. Vyvoláva vznik pľuzgierov a pocit pálenia alebo svrbenie v okolí pohlavných orgánov, čo môže byť bolestivé. Famvir sa používa na liečbu infekčného ochorenia herpesu pohlavných orgánov u dospelých. Ľudia, ktorí často majú epizódy herpes genitalis, môžu užívať Famvir aj na predchádzanie jeho vzplanutia.

2. SKÔR AKO UŽIJETE FAMVIR

Neužívajte Famvir

- keď ste alergický (precitlivенý) na famciklovir, na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Famviru uvedených v 6. časti, alebo na penciklovir (aktívny metabolit famcikloviru a zložka niektorých iných liekov).

Ak si myslíte, že môžete byť alergický, **poradte sa so svojim lekárom.**

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Famviru

- Ak máte (alebo ste mali v minulosti) ťažkosti s obličkami. Váš lekár sa možno rozhodne predpísať Vám nižšiu dávku Famviru.
- Ak máte ťažkosti s imunitným systémom.
- Ak máte ťažkosti s pečeňou.

Ak sa Vás niečo z uvedeného týka, povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užijete Famvir.

Deti a dospelávajúci (vo veku do 18 rokov)

Famvir sa neodporúča podávať deťom a dospelávajúcim.

Zabráňte preneseniu herpesu pohlavných orgánov na druhých

Ak užívate Famvir na liečbu alebo potlačenie herpesu pohlavných orgánov alebo ak ste mali herpes pohlavných orgánov v minulosti, stále máte dbať na bezpečný sex, vrátane používania kondómov. Je to dôležité, aby ste zabránili prenosu infekcie na druhých. Nemáte mať pohlavný styk v čase, keď máte rany alebo pľuzgiere na pohlavných orgánoch.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je zvlášť dôležité, aby ste lekárovi alebo lekárnikovi povedali o tom, že užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- Raloxifén (používa sa na prevenciu a liečbu osteoporózy).
- Probenecid (používa sa na liečbu vysokej hladiny kyseliny močovej v krvi, čo súvisí s dnou, a na zvýšenie hladiny penicilínových antibiotík v krvi), alebo akýkoľvek iný liek, ktorý môže ovplyvňovať funkciu obličiek.

Užívanie Famviru s jedlom a nápojmi

Famvir môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, povedzte to svojmu lekárovi. Famvir sa nemá užívať v tehotenstve, ak to nie je výslovne nutné. Lekár sa s Vami porozpráva o možných rizikách užívania Famviru v tehotenstve.

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi. Famvir sa nemá užívať v období dojčenia, ak to nie je naozaj nutné. Lekár Vás poinformuje o možných rizikách užívania Famviru v období dojčenia.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Famvir môže vyvolávať závraty, ospalosť alebo zmätenosť. **Neverďte vozidlo a neobsluhujte stroje**, ak pociťujete niektorý z týchto príznakov počas užívania Famviru.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Famviru

Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, napr. laktózu, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku. Tablety Famviru 125 mg, 250 mg a 500 mg (podľa krajiny) obsahujú laktózu.

3. AKO UŽÍVAŤ FAMVIR

Vždy užívajte Famvir presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak nie si niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Denná dávka a dĺžka liečby budú závisieť od typu vírusovej infekcie, ktorú máte – pozrite nižšie. Lekár Vám predpíše správnu dávku.
- Aby ste dosiahli čo najlepšie výsledky liečby, začnite užívať tento liek čo najskôr po objavení sa prvých príznakov a prejavov ochorenia.

- Zdrzte sa pohlavného styku, ak máte príznaky herpesu pohlavných orgánov, a to aj vtedy, keď ste sa už začali liečiť Famvirom. Dôvodom je, že by ste mohli preniesť infekciu na svojho partnera.
- Ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s obličkami, lekár možno rozhodne, že Vám predpíše nižšiu dávku Famviru.

Dávkovanie pri pásovom opare

Ak máte normálny imunitný systém, odporúčaná dávka je

- jedna tableta po 500 mg trikrát denne počas siedmich dní.

Ak máte oslabený imunitný systém, odporúčaná dávka je

- jedna tableta po 500 mg trikrát denne počas desiatich dní.

Dávkovanie pri herpese pohlavných orgánov

Dávkovanie závisí od stavu Vášho imunitného systému a od štádia infekcie.

Ak máte normálny imunitný systém, dávkovanie je nasledujúce:

Pri *prvom vzplanutí ochorenia* sa odporúča dávka:

- jedna tableta po 250 mg trikrát denne počas piatich dní.

Na *liečbu ďalšieho vzplanutia* sa odporúča dávka:

- jedna tableta po 125 mg dvakrát denne počas piatich dní.

Na *predchádzanie vzplanutia v budúcnosti* sa odporúča dávka:

- jedna tableta po 250 mg dvakrát denne.

Lekár Vám povie, ako dlho treba užívať tablety.

Ak máte oslabený imunitný systém, dávkovanie je nasledujúce:

Na *liečbu práve prebiehajúceho vzplanutia ochorenia* sa odporúča dávka:

- jedna tableta po 500 mg dvakrát denne počas siedmich dní.

Na *predchádzanie vzplanutia v budúcnosti* je dávka

- jedna tableta po 500 mg dvakrát denne.

Lekár Vám povie, ako dlho máte užívať tablety.

Ak užijete viac Famviru, ako máte

Ak ste užili viac tabliet, ako Vám povedali, že máte užívať, alebo ak niekto iný omylom užil Váš liek, ihneď sa choďte poradiť k lekárovi alebo do nemocnice. Ukážte im Vaše balenie tabliet.

Užívanie prívelkého množstva Famviru môže poškodiť obličky. Ak nie je dávka lieku správne znížená u ľudí, ktorí už majú ťažkosti s obličkami, môže to v zriedkavých prípadoch viesť k zlyhaniu funkcie obličiek.

Ak zabudnete užiť Famvir

Ak zabudnete užiť dávku Famviru, užite ju hneď, ako si spomeniete. Potom užite nasledujúcu dávku podľa rozpisu dávkovania. Avšak neužite dve dávky s časovým odstupom menším ako 1 hodina, v takom prípade vynechajte dávku, na ktorú ste predtým zabudli. Rovnako neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDEAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Famvir môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Vedľajšie účinky vyvolané Famvirom bývajú zvyčajne slabé až stredne silné.

Častota možných vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná podľa dohodnutých nasledujúcich kritérií:

- veľmi časté (postihujú viac než 1 používateľa z 10)
- časté (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)
- menej časté (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)
- zriedkavé (postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000)
- veľmi zriedkavé (postihujú menej než 1 používateľa z 10 000)

Závažné vedľajšie účinky Famviru sú:

- **Závažné pľuzgiere** na koži alebo slizniciach pier, očí, úst, nosových ciest alebo pohlavných orgánov (môžu to byť prejavy ťažkej alergickej kožnej reakcie, častota výskytu pozri nižšie).
- **Nevysvetliteľný vznik podliatin**, červených alebo nafialových škvŕn na koži, alebo **krvácanie z nosa** (môže to byť prejavom zníženého počtu krvných doštičiek, častota výskytu pozri nižšie).

Ak sa u Vás objavia niektoré z týchto účinkov, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo choďte na pohotovostné oddelenie najbližšej nemocnice.**

Veľmi časté vedľajšie účinky

- Bolesť hlavy

Časté vedľajšie účinky

- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Vracanie
- Závraty
- Ospalosť
- Vyrážky
- Svrbenie (pruritus)
- Abnormálne výsledky testov funkcie pečene

Menej časté vedľajšie účinky

- Zmätenosť
- Závažné kožné reakcie

Zriedkavé vedľajšie účinky

- Halucinácie (videnie alebo pociťovanie vecí, ktoré v skutočnosti nie sú)
- Zožltnutie kože a/alebo očí
- Nízky počet krvných doštičiek

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ FAMVIR

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Famvir po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- [Má byť vyplnené národne]
- Nepoužívajte Famvir, ak spozorujete, že obal je poškodený alebo sú na ňom známky nedovoleného zaobchádzania.

- Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Famvir obsahuje

[Má byť vyplnené národne]

Ako vyzerá Famvir a obsah balenia

Filmom obalené tablety

[Má byť vyplnené národne]

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - Má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/YYYY}.

[Má byť vyplnené národne]