

## **DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE  
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH  
ČLANICAH**

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>      | <b><u>Izmišljeno ime</u></b>     | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Avstrija                                               | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Avstrija          | Famvir 125 mg –<br>Filmdabletten | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Avstrija                                               | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Avstrija          | Famvir 250 mg –<br>Filmdabletten | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Avstrija                                               | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>1235 Wien<br>Avstrija          | Famvir 500 mg –<br>Filmdabletten | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Ciper                                                  | Demetriades & Papaellinas Ltd<br>21 Kasou P.O. Box 23490<br>Nicosia<br>Ciper | Famvir                           | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Ciper                                                  | Demetriades & Papaellinas Ltd<br>21 Kasou P.O. Box 23490<br>Nicosia<br>Ciper | Famvir                           | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Danska                                                 | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 Kopenhagen Ø<br>Danska      | Famvir                           | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Danska                                                 | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 Kopenhagen Ø<br>Danska      | Famvir                           | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>                 | <b><u>Izmišljeno ime</u></b>             | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Finska                                                 | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finska                  | Famvir                                   | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Finska                                                 | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finska                  | Famvir                                   | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Finska                                                 | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FI-02130 Espoo<br>Finska                  | Famvir                                   | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Francija                                               | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 - 4, rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>Francija | Oravir                                   | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Francija                                               | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 - 4, rue Lionel Terray<br>92500 Rueil-Malmaison<br>Francija | Oravir                                   | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nemčija                                                | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Nemčija                     | Famvir 125 mg<br>Filmdabletten           | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nemčija                                                | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Nemčija                     | Famvir 250 mg<br>Filmdabletten           | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nemčija                                                | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>90429 Nürnberg<br>Nemčija                     | Famvir Zoster<br>250 mg<br>Filmdabletten | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>                        | <b><u>Izmišljeno ime</u></b>                  | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Nemčija                                                | Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH<br>Ruhlandstr. 5<br>83646 Bad Tölz<br>Nemčija              | Famciclovir-Sandoz 250 mg<br>Filmdabletten    | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nemčija                                                | Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH<br>Ruhlandstr. 5<br>83646 Bad Tölz<br>Nemčija              | Famciclovir-Sandoz 500 mg<br>Filmdabletten    | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nemčija                                                | Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH<br>Ruhlandstr. 5<br>83646 Bad Tölz<br>Nemčija              | Famciclovir-SB 250 mg<br>Filmdabletten        | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nemčija                                                | Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH<br>Ruhlandstr. 5<br>83646 Bad Tölz<br>Nemčija              | Famciclovir-SB Zoster 250 mg<br>Filmdabletten | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Grčija                                                 | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>12th Km National Road No. 1<br>GR-144 51 Metamorphosis<br>Grčija | Famvir                                        | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Grčija                                                 | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>12th Km National Road No. 1<br>GR-144 51 Metamorphosis<br>Grčija | Famvir                                        | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Grčija                                                 | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>12th Km National Road No. 1<br>GR-144 51 Metamorphosis<br>Grčija | Famvir                                        | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>                                               | <b><u>Izmišljeno ime</u></b> | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Madžarska                                              | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest<br>Madžarska                                        | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Madžarska                                              | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest<br>Madžarska                                        | Famvir                       | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Islandija                                              | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 Copenhagen Ø<br>Danska                                               | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Islandija                                              | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>2100 Copenhagen Ø<br>Danska                                               | Famvir                       | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Irska                                                  | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Irska                                                  | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>                                               | <b><u>Izmišljeno ime</u></b> | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Irska                                                  | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 750 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Italija                                                | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>Italija                                       | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Italija                                                | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>Italija                                       | Famvir                       | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>                    | <b><u>Izmišljeno ime</u></b>             | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Italija                                                | LPB Istituto Farmaceutico S.r.l.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>Italija | Famvir                                   | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Italija                                                | Sandoz S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>Italija                    | Famciclovir<br>Sandoz                    | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Italija                                                | Sandoz S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>Italija                    | Famciclovir<br>Sandoz                    | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Italija                                                | Sandoz S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio<br>Italija                    | Famciclovir<br>Sandoz                    | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Luksemburg                                             | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Nemčija                      | Famvir 125 mg<br>Filmdabletten           | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Luksemburg                                             | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Nemčija                      | Famvir 250 mg<br>Filmdabletten           | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Luksemburg                                             | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg<br>Nemčija                      | Famvir Zoster<br>250 mg<br>Filmdabletten | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>                                               | <b><u>Izmišljeno ime</u></b> | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Malta                                                  | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Malta                                                  | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nizozemska                                             | Novartis Pharma B.V.<br>P.O. Box 241<br>6800 LZ Arnhem<br>Nizozemska                                                  | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nizozemska                                             | Novartis Pharma B.V.<br>P.O. Box 241<br>6800 LZ Arnhem<br>Nizozemska                                                  | Famvir                       | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Nizozemska                                             | Novartis Pharma B.V.<br>P.O. Box 241<br>6800 LZ Arnhem<br>Nizozemska                                                  | Famvir                       | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Španija                                                | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes<br>764.E-08013 Barcelona<br>Španija                     | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Španija                                                | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes<br>764.E-08013 Barcelona<br>Španija                     | Famvir                       | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>                                               | <b><u>Izmišljeno ime</u></b> | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Španija                                                | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes<br>764.E-08013 Barcelona<br>Španija                     | Famvir                       | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Španija                                                | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes<br>764.E-08013 Barcelona<br>Španija                     | Famvir                       | 750 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Švedska                                                | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>183 11 Täby<br>Švedska                                                             | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Švedska                                                | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>183 11 Täby<br>Švedska                                                             | Famvir                       | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Švedska                                                | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>183 11 Täby<br>Švedska                                                             | Famvir                       | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Velika Britanija                                       | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 125 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Velika Britanija                                       | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 250 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

| <b><u>Država članica</u></b><br><b><u>ES / EGP</u></b> | <b><u>Imetnik dovoljenja za promet z</u></b><br><b><u>zdravilom</u></b>                                               | <b><u>Izmišljeno ime</u></b> | <b><u>Jakost</u></b> | <b><u>Farmacevtska oblika</u></b> | <b><u>Pot uporabe</u></b><br><b><u>zdravila</u></b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Velika Britanija                                       | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 500 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |
| Velika Britanija                                       | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Velika Britanija | Famvir                       | 750 mg               | filmsko obložene<br>tablete       | peroralna<br>uporaba                                |

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH  
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE  
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA FAMVIR IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Famvir (famciklovir) je bilo vključeno na seznam izdelkov, za katere je potrebna uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila. Da bi odpravili razhajanja in uskladili nacionalno odobrene povzetke glavnih značilnosti zdravila po Evropi, je bil sprožen postopek napotitve. Napotitev je obsegala vse jakosti (125 mg, 250 mg, 500 mg in 750 mg) in odobritve.

Famciklovir je peroralni uporabi namenjeno predzdravilo protivirusnega nukleozidnega analoga penciklovir, ki učinkuje proti virusoma *Herpes simplex* tipa 1 (HSV-1) in tipa 2 (HSV-2) ter proti virusu *Varicella zoster* (VZV).

Po peroralni uporabi je famciklovir podvržen obsežnemu metabolizmu prvega prehoda, pri čemer se pretvori v penciklovir. Absolutna biološka uporabnost penciklovirja po uporabi famciklovirja je 77-odstotna.

V okuženih celicah se penciklovir s pomočjo virusne timidin kinaze hitro pretvori v penciklovir monofosfat, ta pa s pomočjo celičnih kinaz v penciklovir trifosfat. Penciklovir trifosfat je podoben deoksigvanozin trifosfatu (dGTP), ki je sestavina DNK. Virusna DNK-polimeraza v rastočo vijačnico virusne DNK namesto deoksigvanozin trifosfata po pomoti vgradi nukleozidni analog penciklovir trifosfat, zato se veriga virusne DNK prekine in replikacija virusa ustavi. Penciklovir je zato virostatik. Maksimalno koncentracijo v plazmi doseže eno uro po uporabi.

#### Poglavje 4.1 Terapevtske indikacije

Povzetki glavnih značilnosti zdravila Famvir so v različnih državah članicah EU vključevali številne indikacije.

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov in trenutnih znanstvenih spoznanj je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) za usklajene štel naslednje indikacije:

##### Okužbe z virusom *Varicella zoster* (VZV) – herpes zoster

Zdravilo Famvir je namenjeno:

- zdravljenju herpesa **zoster** in **oftalmičnega** herpesa zoster pri **imunokompetentnih** odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.4);
- zdravljenju herpesa zoster pri **imunokompromitiranih** odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

##### Okužbe z virusom *Herpes simplex* (HSV) – genitalni herpes

Zdravilo Famvir je namenjeno:

- zdravljenju **prve in ponavljajočih se** epizod genitalnega herpesa pri **imunokompetentnih** odraslih bolnikih;
- zdravljenju **ponavljajočih se** epizod genitalnega herpesa pri **imunokompromitiranih** odraslih bolnikih;
- supresiji **ponavljajočega se** genitalnega herpesa pri **imunokompetentnih in imunokompromitiranih** odraslih bolnikih.

Klinične študije niso bile opravljene pri bolnikih, okuženih s HSV, ki so imunokompromitirani iz razlogov, ki niso povezani z okužbo z virusom HIV<sup>1</sup> (glejte poglavje 5.1.).

Razčlenitev razprav o posamezni indikaciji je podana v nadaljevanju.

#### a) HERPES ZOSTER PRI IMUNOKOMPETENTNIH IN IMUNOKOMPROMITIRANIH ODRASLIH BOLNIKI

Osnova za prvo registracijsko dokumentacijo sta bili osrednji študiji 007 in 008. Študija 007 je bila randomizirana, dvojno slepa, z vzporednim placebom ter kontrolirana s primerjalno učinkovino. Študija 008 je bila randomizirana, dvojno slepa in kontrolirana s placebom. V študiji so bili vključeni imunokompetentni bolniki z nezapletenim herpesom zoster. Primarni pokazatelj učinkovitosti v obeh

---

<sup>1</sup> HIV: virus človeške imunske pomanjkljivosti

študijah je bil čas do popolnega nastanka krast na lezijah prvotno prizadetega predela dermatoma pri populaciji, določeni za zdravljenje. Sekundarni pokazatelji so bili čas do izginotja posameznih vezikul, ulkusov in krast; trajanje izločanja virusa; čas do izginotja akutne bolečine; in trajanje postherpetične nevralgije (PHN). Študija 008 je glede na primarni in več sekundarnih pokazateljev pokazala statistično značilne razlike pri uporabi famciklovirja v odmerku 750 mg trikrat dnevno v primerjavi s placebom. Izbira placeba za primerjalno učinkovino pa je bila ocenjena za sporno glede na razpoložljivo možnost zdravljenja z aciklovirjem. Odbor CHMP se je strinjal, da je uporaba famciklovirja privedla bo pomembnega skrajšanja časa do izginotja znakov herpesa zoster na koži. Pri akutnem zdravljenju herpesa zoster je jemanje famciklovirja v odmerku 750 mg trikrat dnevno privedlo do skrajšanja časa do popolnega nastanka krast v primerjavi s placebom, tako odmerek 750 mg kot 500 mg trikrat dnevno pa do skrajšanja časa do izginotja vezikul in časa do izginotja ulkusov. Ocenjeno je bilo, da je imela zasnova študije 007 nekatere pomanjkljivosti. Na podlagi glavnega pokazatelja superiornost ni bila dokazana, na podlagi statistično neodstopajočih rezultatov pa ni bilo mogoče sklepanje o neinferiornosti. Kljub temu je bilo ocenjeno, da podatki podpirajo indikacijo.

Študija 086 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, z vzporednim placebom ter kontrolirana s primerjalno učinkovino. Vanjo so bili vključeni bolniki, ki so bili imunokompromitirani zaradi presaditve kostnega mozga ali solidnega organa ali onkološkega zdravljenja in ki so imeli nezapleteni herpes zoster.

Osnovni pokazatelj učinkovitosti je bil delež bolnikov, pri katerih so se med prejetjem zdravlila v okviru študije pojavile nove lezije. Sekundarni pokazatelji učinkovitosti so vključevali čas do popolnega nastanka krast na lezijah, čas do popolne ozdravitve ter oceno bolečine in širjenja. Zdravilo Famciklovir se je izkazalo za učinkovito pri zdravljenju herpesa zoster pri imunokompromitiranih bolnikih. Bilo je enakovredno acikloviru pri preprečevanju nastanka novih lezij; pri nobenem pokazatelju učinkovitosti ni bilo mogoče opaziti pomembnih razlik med zdravljenima skupinama. Poleg tega je manjša pogostost odmerjanja famciklovirja povečala sprejemljivost zdravljenja za bolnike. Vendar je bilo poudarjeno, da čeprav rezultati sekundarnih pokazateljev niso kazali na razlike, zasnova študije ni omogočala dokazovanja neinferiornosti.

Na podlagi razpoložljivih podatkov se je odbor CHMP strinjal, da se indikacija za zdravljenje herpesa zoster pri imunokompetentnih in imunokompromitiranih bolnikih priporoči.

#### b) OFTALMIČNI ZOSTER PRI IMUNOKOMPETENTNIH ODRASLIH BOLNIKI

Študija 098 je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija z vzporednim placebom, v okviru katere so primerjali famciklovir v odmerku 500 mg trikrat dnevno z aciklovirjem v odmerku 800 mg petkrat dnevno. Vanjo so bili vključeni bolniki z lokaliziranim herpesom zoster, ki je zajemal oftalmično vejo trigeminalnega živca. Primarni pokazatelj učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so imeli v času študije (7-dnevnega zdravljenja in 6-mesečnega spremljanja) očesni herpes.

Delež bolnikov, ki so imeli v času študije očesni herpes, je bil pri uporabi famciklovirja in aciklovirja podoben. Prav tako je bil v obeh skupinah podoben delež bolnikov z resno obliko očesnega herpesa. Odstotek bolnikov, ki se jim je med študijo poslabšala ostrina vida, je bil dvakrat višji pri bolnikih, zdravljenih z aciklovirjem, kot pri bolnikih, ki so prejeli famciklovir. Med primarnimi in sekundarnimi pokazatelji učinkovitosti za obe zdravili ni bilo bistvenih razlik.

Odbor CHMP se je strinjal, da se je zdravljenjem z učinkovino zmanjšala stopnja zapletov pri oftalmičnem herpesu zoster, pri čemer pa je obseg tega zmanjšanja sporen. V času študije so bile klinične koristi zdravljenja z aciklovirjem dobro poznane in to zdravilo je veljalo za standardno zdravilo za zmanjševanje očesnih zapletov, povezanih z oftalmičnim herpesom zoster. Krak s placebom zato ni bil vključen, zaradi česar bi bile pripombe o absolutni učinkovitosti protivirusnih učinkovin pri preprečevanju očesnih zapletov v tej študiji dvomljive. Vendar pa se je na podlagi primerjave z znanstvenimi poročili o nezdravljenih in s placebom zdravljenih bolnikih zdelo, da famciklovir zmanjša resnejše oblike oftalmičnega herpesa.

CHMP se je strinjal, da razpoložljivi podatki podpirajo indikacijo za zdravljenje oftalmičnega herpesa zoster pri imunokompetentnih bolnikih.

c) GENITALNI HERPES – PRVE IN PONAVLJAJOČE SE EPIZODE PRI IMUNOKOMPETENTNIH ODRASLIH BOLNIKI TER PONAVLJAJOČE SE EPIZODE PRI IMUNOKOMPROMITIRANIH ODRASLIH BOLNIKI

Študije 004, 011 in 040 so bile randomizirane in multicentrične. Kot primerjalna učinkovina je bil uporabljen aciklovir, primarni pokazatelj pa je bil čas do prenehanja izločanja virusa. Študiji 035 in 036 sta bili randomizirani, dvojno slepi, multicentrični in kontrolirani s placebom. Njun namen je bil primerjati učinkovitost in varnost 3 odmerkov famciklovirja (125 mg, 250 mg, 500 mg) z učinkovitostjo in varnostjo placeba pri akutnem zdravljenju ponovne epizode genitalnega herpesa. Bolniki so morali imeti lezije v genitalnem predelu. Te študije so pokazale, da je učinek famciklovirja pri zdravljenju ponavljajočega se genitalnega herpesa bistveno boljši od učinka placeba. Vendar je bil izbor placeba kot primerjave pri obeh študijah vprašljiv. Osrednje študije so bile izvedene s kraki z drugačnimi odmerki famciklovirja.

Študija 083 je bil predložena z namenom dokazati učinkovitost pri imunokompromitiranih bolnikih, okuženih z virusom *Herpes simplex*. Šlo je za randomizirano, dvojno slepo, multicentrično študijo z vzporednim placebom, kontrolirano z aciklovirjem, ki je primerjala famciklovir in aciklovir pri kliničnem zdravljenju epizod ponavljajočih se mukokutanih okužb z virusom *Herpes simplex* pri bolnikih, okuženih z virusom HIV. Kot primarni pokazatelj učinkov zdravljenja so upoštevali intervale zaupanja razlike med deleži (famciklovir minus aciklovir). Famciklovir je štel za enakovrednega aciklovirju, če je bila zgornja meja dvostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja manj kot 15 %. Sekundarne spremenljivke so zajemale delež bolnikov, pri katerih so se med študijo (vključno s časom, ko niso prejeli zdravljenja v okviru študije) pojavile nove lezije, čas do popolne ozdravitve, čas do prenehanja izločanja virusa in čas do izginotja bolečine zaradi lezij. Študija 083 je pokazala, da je famciklovir pri zdravljenju *Herpesa simplex* pri HIV-pozitivnih bolnikih enako učinkovit kot aciklovir.

Odbor CHMP se je strinjal, da razpoložljivi podatki podpirajo indikacijo za zdravljenje prve in ponavljajočih se epizod genitalnega herpesa pri imunokompetentnih bolnikih ter za zdravljenje ponavljajočih se epizod genitalnega herpesa pri imunokompromitiranih bolnikih.

d) SUPRESIJA PONAVLJAJOČEGA SE GENITALNEGA HERPESA PRI IMUNOKOMPETENTNIH IN IMUNOKOMPROMITIRANIH ODRASLIH BOLNIKI

Da bi potrdili terapevtske koristi famciklovirja pri supresivnem zdravljenju genitalnega herpesa, so bile predložene študija 024 za določitev ustreznega odmerka in dve osrednji študiji (študiji 033 in 049) pri imunokompetentnih bolnikih ter študija 102 za določitev ustreznega odmerka pri imunokompromitiranih bolnikih.

Vse raziskave supresije genitalnega herpesa so bile kontrolirane s placebom. Osrednji študiji 033 in 049, izvedeni na imunokompetentnih bolnikih, sta bili randomizirani, dvojno slepi in kontrolirani s placebom. Bolnikom, ki so izpolnjevali ustrezna merila, so naključno predpisali prejemanje famciklovirja (125 mg trikrat na dan, 250 mg dvakrat na dan ali 250 mg trikrat na dan) ali placeba 52 tednov. Populacija bolnikov je zajemala bolnike, pri katerih je prišlo v poštev supresivno zdravljenje. Rezultati študij 033 in 049 so pokazali pomemben učinek famciklovirja pri supresiji ponavljajočega se genitalnega herpesa.

Študija 024 je bila randomizirana, dvojno slepa raziskava, kontrolirana s placebom, ki je proučevala čas do prve ponovne epizode virusnega obolenja. Rezultati so pokazali, da sta bila oba režima odmerjanja dvakrat dnevno (tj. 125 mg in 250 mg dvakrat dnevno) znatno boljša od placeba. Večina analiz je pokazala, da so bili v primerjavi s placebom rezultati znatno boljši le pri uporabi famciklovirja v odmerku 250 mg dvakrat dnevno.

Študija 102 je bila randomizirana, dvojno slepa, navzkrižna raziskava, kontrolirana s placebom. Njen namen je bil oceniti varnost in učinkovitost peroralne uporabe famciklovirja pri supresiji simptomatskih in asimptomatskih ponavljajočih se epizod genitalnega herpesa pri bolnikih, okuženih z virusom HIV. Bolnikom je bilo naključno predpisano prejemanje famciklovirja v odmerku 500 mg ali placeba dvakrat dnevno v obdobju 8 tednov, čemur je sledilo 7-dnevno obdobje izpiranja in nato znova 8-tedensko zdravljenje, v katerem so imeli bolniki drugačen režim zdravljenja kot v prvem. Primarni pokazatelj učinkovitosti je bilo število (odstotek) dni izločanja virusa iz anogenitalnih predelov. Ključna sekundarna pokazatelja učinkovitosti sta bila število (odstotek) dni izločanja virusa

iz katerega koli predela in število (odstotek) dni izločanja virusa iz posameznega predela v obeh obdobjih zdravljenja.

Vsi bolniki, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje v okviru študije v prvem obdobju zdravljenja, so bili vključeni v analizo namere zdravljenja (ITT). Vključenih in zdravljenih je bilo 48 bolnikov. Izmed teh jih je študijo dokončalo le 27. V prvem obdobju je bilo iz raziskave izključenih 14, v drugem obdobju pa 7 bolnikov. Glede časa izključitve ni bilo med zdravljenima skupinama nobenih razlik. Ocenjeno je bilo, da je trajanje študije prekratko, da bi bilo mogoče podati zanesljivo oceno profilaktične učinkovitosti famciklovirja. Kljub temu je bilo ugotovljeno, da je bil med bolniki, ki so prejeli placebo, delež bolnikov, pri katerih se je virus izločal iz anogenitalnih predelov, v prvem obdobju zdravljenja približno štirikrat večji od deleža pri bolnikih, zdravljenih s famciklovirjem. Razlike med zdravljenima skupinama glede deleža bolnikov z izločanjem virusa so bile statistično značilne tako pri analizi za prvo obdobje kot pri navzkrižni analizi.

CHMP je vzel na znanje, da ni bila opravljena nobena primerjalna raziskava z aciklovirjem. Kljub temu se je strinjal, da razpoložljivi podatki podpirajo indikacijo za supresijo ponavljajočega se genitalnega herpesa pri imunokompetentnih odraslih bolnikih.

## **Poglavje 4.2: Odmerjanje in način uporabe**

### **HERPES ZOSTER**

#### **HERPES ZOSTER PRI IMUNOKOMPETENTNIH ODRASLIH BOLNIKI**

V različnih kliničnih preskušanjih so proučevali številne odmerke in režime (dvakrat in trikrat dnevno). Na podlagi razpoložljivih podatkov je CHMP menil, da je glede na proučene pokazatelje režim zdravljenja z odmerkom 500 mg trikrat dnevno učinkovitejši od režima z odmerkom 250 mg trikrat dnevno. Režim z odmerkom 750 mg trikrat dnevno v primerjavi z režimom z odmerkom 500 mg trikrat dnevno ni izkazal nobenih prednosti.

CHMP je za navedeno indikacijo potrdil odmerek 500 mg trikrat dnevno v obdobju 7 dni.

#### **HERPES ZOSTER PRI IMUNOKOMPROMITIRANIH ODRASLIH BOLNIKI**

V okviru študije 086 so imunokompromitirane bolnike s herpesom zoster zdravili z famciklovirjem v odmerku 500 mg trikrat dnevno 10 dni ali z aciklovirjem v odmerku 800 mg trikrat dnevno 10 dni. Famciklovir v odmerku 500 mg trikrat dnevno je bil izbran kot največji odobreni odmerek za imunokompetentne bolnike s herpesom zoster. Za maksimaliziranje učinkovitosti pri tej rizični populaciji je bilo izbrano desetdnevno zdravljenje.

CHMP je menil, da ima študija (086), ki je bila predložena v podporo tej indikaciji, vrsto pomanjkljivosti (na primer, pomembnost primarnega pokazatelja „nastanek novih lezij med prejetjem zdravila“ je vprašljiva, zasnova študije ni primerna za primerjavo sekundarnih pokazateljev), vendar so podatki nakazali podobno učinkovitost famciklovirja kot jo zagotavlja aciklovir v odmerku 800 mg petkrat dnevno. Predlagani režim (500 mg trikrat dnevno) je tudi v skladu s trenutnimi priporočili in povzetki glavnih značilnosti zdravila v veliki večini držav članic.

#### **OFTALMIČNI HERPES ZOSTER PRI IMUNOKOMPETENTNIH ODRASLIH BOLNIKI**

Študija 098 je pokazala, da je famciklovir v odmerku 500 mg trikrat dnevno neinferioren glede na aciklovir v odmerku 800 mg petkrat dnevno. Omenjeno je bilo, da je navedeni odmerek tudi v skladu s trenutnimi priporočili strokovne literature (Dworkin, R.H., et al: *Clinical Infectious Diseases*, 2007, str. 44 (dodatek 1): S1–26, Volpi, A.: *Herpes*, 2007, 14 (dodatek 2): 35A–39A). Pri režimu odmerjanja za navedeno indikacijo med državami članicami ni bilo opaziti nobenih neskladij. Odbor CHMP je omenil, da se zdi študija 098 glede na zasnovo in rezultate sprejemljiva. Predlagani odmerek famciklovirja 500 mg trikrat dnevno v obdobju 7 dni je bilo mogoče potrditi.

## **GENITALNI HERPES**

### **IMUNOKOMPETENTNI ODRASLI BOLNIKI**

#### **PRVA EPIZODA**

V osrednjih študijah 004, 011, 040 so proučevali vrsto odmerkov, pri čemer nobeden od kliničnih preskušanj glede primarnih pokazateljev učinkovitosti ni pokazala statistično značilnih razlik med skupinami, ki so prejemale odmerke famciklovira oziroma aciklovir. V študiji 004 famciklovir v odmerku 750 mg trikrat dnevno ni bil superioren, kar zadeva primarne pokazatelje učinkovitosti, glede na odmerka 250 mg trikrat dnevno in 500 mg trikrat dnevno ter ni bil vključen v nadaljnje študije.

Pri skupini, ki je prejemala famciklovir v odmerku 125 mg, se je zdelo, da je prišlo do zmanjšanja učinkovitosti glede na nekatere pokazatelje v primerjavi s skupinami, ki so prejemale večje odmerke, to zmanjšanje pa je bilo skladno pri obeh raziskavah. Famciklovir v odmerku 125 mg se je prav tako zdel inferioren glede na višje odmerke pri bolnikih s prvo epizodo, pri katerih so se po začetku protivirusnega zdravljenja pojavile nove lezije. Ker so prve epizode pri bolnikih praviloma resnejše od ponavljajočih se epizod (Sacks, 1995), je bilo ocenjeno, da bi bil famciklovir v začetnem odmerku 125 mg manj učinkovit od večjega odmerka. Kar zadeva rezultate učinkovitosti, med famciklovirjem v odmerkih 250 mg in 500 mg ni bilo opaziti nobenih razlik. Vse odmerke famciklovirja so bolniki dobro prenašali in med različnimi odmerki famciklovirja ni bilo mogoče ugotoviti razlik niti v naravi niti v pogostosti neželenih učinkov. Iz tega razloga je bil za zdravljenje prve epizode genitalnega herpesa kot najmanjši učinkoviti odmerek famciklovirja določen odmerek 250 mg.

#### **ZDRAVLJENJE EPIZOD PONAVLJAJOČEGA SE HERPESA IN NJEGOVA SUPRESIJA**

Glede zdravljenja epizod niso bila ugotovljena razhajanja med državami članicami, zato je bilo ocenjeno, da je za navedeno indikacijo ustrezno odmerjanje 125 mg dvakrat dnevno v obdobju 5 dni. Kar zadeva supresijo, je odmerek 250 mg dvakrat dnevno v skladu z obstoječimi smernicami. V dveh osrednjih študijah so proučevali naslednje tri režime: 125 mg trikrat dnevno, 250 mg dvakrat dnevno in 250 mg trikrat dnevno. Vsi režimi so bili superiorni placebo glede na primarna pokazatelja, za katera je bilo ocenjeno, da sta pomembna. Pri študijah 033 in 049 je bilo omenjeno, da razmerje med odmerkom in odzivom ni bilo obravnavano.

CHMP je omenil, da je priporočeni dnevni odmerek za zdravljenje epizod ponavljajočega se genitalnega herpesa (125 mg dvakrat dnevno) pri imunokompetentnih bolnikih manjši od odmerka, priporočenega za supresijo (250 mg dvakrat dnevno). Odmerki za zdravljenje epizod in supresijo ponavljajočega se genitalnega herpesa pri imunokompetentnih bolnikih so bili določeni na podlagi ponovitvenih raziskav, kontroliranih s placebom, ki so zajemale več odmerkov.

Študiji 035 in 036 sta bili predloženi z namenom, da bi proučili tri odmerke (125 mg, 250 mg in 500 mg dvakrat dnevno v obdobju pet dni) za zdravljenje epizod ponavljajočega se genitalnega herpesa pri imunokompetentnih bolnikih. Vsi trije odmerki so se glede na čas do zaceljenja lezij, izginotje simptomov in čas do prenehanje izločanja virusa izkazali kot pomembno superiorni v primerjavi s placebom. Med skupinami, ki so prejemale navedene odmerke učinkovine, niso ugotovili nobenih razlik v učinkovitosti. Na splošno ni bilo med navedenimi tremi skupinami, ki so prejemale različne odmerke učinkovine, in skupino s placebom nobenih razlik v naravi, pogostosti in resnosti neželenih učinkov. Iz tega razloga je bil kot najmanjši učinkoviti odmerek določen odmerek 125 mg dvakrat dnevno.

Navedene tri študije so obravnavale tudi režim odmerjanja za supresijo ponavljajočega se genitalnega herpesa pri imunokompetentnih bolnikih. V študiji 024 za opredelitev učinkovitega odmerjanja je bilo ugotovljeno, da sta bila režima z odmerkoma 125 mg in 250 mg dvakrat dnevno bistveno boljša od

režima s placebom, vendar pa je odmerek 250 mg dvakrat dnevno izkazal največji učinek pri supresiji v okviru analize časa do prve klinično potrjene ponovitve genitalnega herpesa.

Čeprav se zdi protislovno, da je priporočeni odmerek za supresijo ponovitve genitalnega herpesa večji od odmerka, ki se uporablja pri zdravljenju aktivnega izbruha ponovitve, je bil ključni pokazatelj čas do klinično potrjene ponovitve. Ob upoštevanju tega pokazatelja je bil odmerek 250 mg superioren glede na odmerek 125 mg.

V osrednjih študijah 033 in 049 se je odmerek 250 mg dvakrat dnevno ocenjeval skupaj z odmerkom 125 mg in 250 mg trikrat dnevno. V primerjavi s placebom so bili vsi režimi odmerjanja učinkoviti in medsebojno podobni glede na čas do prve klinično potrjene ponovitve in glede na delež bolnikov, pri katerih se v šestih mesecih niso pojavile virološko potrjene epizode lezij.

Na podlagi rezultatov omenjenih treh študij je bil odmerek 250 mg dvakrat dnevno izbran za supresijo genitalnega herpesa, ker je bil v študiji 024 superioren režimu z odmerkom enkrat dnevno in režimu z odmerkom 125 mg dvakrat dnevno, ker se je v vseh treh študijah izkazal za učinkovitega in ker režimi odmerjanja zdravila trikrat dnevno v študijah 033 in 049 niso izkazali nobene očitne prednosti pred tem odmerkom.

Odbor CHMP je zaključil, da razpoložljivi podatki podpirajo učinkovitost in varnost izbranih odmerkov, in sicer tako odmerka 125 mg dvakrat dnevno za zdravljenje ponavljajočih se epizod, kot tudi odmerka 250 mg dvakrat dnevno za supresijo genitalnega herpesa.

## **IMUNOKOMPROMITIRANI ODRASLI BOLNIKI**

### **ZDRAVLJENJE EPIZOD PONAVLJAJOČEGA SE HERPESA**

Zdravilo Famvir je indicirano za zdravljenje epizod ponavljajočih se okužb z virusom *Herpes simplex* pri bolnikih, okuženih z virusom HIV. Priporočeni režim odmerjanja pri tovrstnem zdravljenju je 500 mg dvakrat dnevno 7 dni. CHMP je podprl omejitve na zdravljenje ponavljajočega se genitalnega herpesa pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, kar ustreza rezultatom klinične študije 083.

V povzetku združenih študij 102 in 195 so navedene koristi famciklovirja pri supresiji ponovitev manifestacij HSV pri imunokompetentnih bolnikih in bolnikih, okuženih z virusom HIV. V študiji 102 pri 83 % bolnikov, ki so bili okuženi s HIV in so prejeli famciklovir, ni prišlo do ponovitev, medtem ko je bil pri bolnikih, ki so prejeli placebo, ta delež 42 %. Po štirih mesecih trajanja raziskave 195 pri 90 % bolnikov, okuženih s HIV, ni prišlo do klinično diagnosticiranih ponovitev. Rezultati obeh študij so podobni rezultatom, o katerih so poročali Mertz in drugi (1997), dobljenim pri imunokompetentnih bolnikih v 4-mesečni raziskavi, v kateri se pri 90 % bolnikov, ki so prejeli famciklovir, ni pojavil virološko potrjeni genitalni herpes, medtem ko je bil pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom, ta delež 48-odstoten. Čeprav študiji 102 in 195 nista bili obsežni po številu in vrsti bolnikov, so bili rezultati supresije ponovitve manifestacije virusnih obolenj skladni in prisotni pri bolnikih s številom celic CD4+ pod in nad 200 celic/mm<sup>3</sup>. Zdravljenje z učinkovino je trajalo samo 8 tednov. Čeprav ni bila kontrolirana, je študija 195 prispevala določene dokaze o učinkovitosti z vidika supresije tudi glede na druge pokazatelje (virološka/klinična ponovitev).

Kljub nekaterim pomanjkljivostim osrednje študije za to indikacijo oziroma skupino (083), ki, gledane v celoti, ne dopuščajo zanesljivega zaključka o neinferiornosti famciklovirja v odmerku 500 mg dvakrat dnevno v primeri z aciklovirjem v odmerku 400 mg petkrat dnevno, je bilo sprejeto, da je ta režim odobren v večini držav članic EU. Članek Stricka in drugih (2006) obravnava koristi supresivnega zdravljenja v primerjavi z zdravljenjem epizod HSV pri bolnikih, okuženih z virusom HIV. Famciklovir v odmerku 500 mg dvakrat dnevno je torej učinkovit in varen pri supresiji ponavljajočih se izbruhov HSV pri bolnikih, okuženih s HIV. CHMP je tako za to indikacijo potrdil odmerjanje 500 mg dvakrat dnevno 7 dni.

### **SUPRESIJA PONAVLJAJOČEGA SE HERPESA**

Režim odmerjanja 500 mg dvakrat dnevno se priporoča v nekaterih smernicah; drugi režimi niso bili proučeni. V študiji 102 so primerjali famciklovir v odmerku 500 mg dvakrat dnevno in placebo. Odobreni dnevni odmerek za zdravljenje epizod in supresivno zdravljenje ponavljajočega se genitalnega herpesa pri bolnikih, okuženih s HIV, je 500 mg dvakrat dnevno. Ker klinične izkušnje in praksa predpisovanja nakazujejo, da so za zadovoljivo supresijo pri bolnikih, okuženih s HIV,

potrebni večji odmerki protivirusnih zdravil, je priporočeni odmerek za zdravljenje bolnikov, okuženih s HIV, večji od odmerka, ki se priporoča za imunokompetentne bolnike. Poleg tega se je v kliničnih preskušanjih famciklovir v odmerku 500 mg dvakrat dnevno izkazal za učinkovitega in varnega pri tej skupini bolnikov, ki ga je tudi dobro prenašala. CHMP je zato tako odmerjanje potrdil.

#### *Posebne skupine bolnikov*

CHMP je potrdil priporočila za odmerjanje, predlagana za bolnike z okvaro ledvic, bolnike z okvaro ledvic, ki so na hemodializi, bolnike z okvaro jeter ter za starejše bolnike. Uporaba zdravila Famvir ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi neobstoja informacij o varnosti in učinkovitosti v tej skupini.

#### *Pojasnila o odmerku 750 mg*

CHMP je potrdil priporočene odmerke za različne režime odmerjanja, kakor je navedeno zgoraj. Največji odmerek, ki naj bi se uporabljal, je na podlagi ocene predloženih podatkov 500 mg. Odmerek 750 mg se tako šteje za zastarelega. CHMP zato priporoča, da se ta jakost, ki je trenutno znotraj EGP dovoljena na Irskem, v Združenem kraljestvu in Španiji, v državah članicah razveljavi.

### **Poglavje 4.3: Kontraindikacije**

To poglavje je bilo posodobljeno z namenom, da se izključijo skupine bolnikov, ki niso bile proučene in jih je treba omeniti v poglavju 4.4. Zdravilo Famvir se ne sme uporabljati v primeru preobčutljivosti na učinkovino, na katero koli pomožno snov ali na penciklovir.

### **Poglavje 4.4: Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Poglavje je bilo posodobljeno tako, da podaja uporabo pri posebnih skupinah bolnikov, ki so bile prej vključene v poglavje 4.3. Poleg tega je bilo opozorilo spremenjeno tako, da navaja, da čeprav se pogostost izločanja virusa z uporabo protivirusnega zdravila zmanjša, teoretično še obstaja tveganje za prenos, zato je treba bolnikom svetovati, naj se vzdržijo spolnih odnosov. Nedavna publikacija Moneya in drugih podpira vključitev tega opozorila, ki ga je potrdil CHMP.

### **Poglavje 4.5: Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ugotovljeno ni bilo nikakršno klinično pomembno medsebojno delovanje. Vendar se famciklovir *in vivo* hitro pretvori v penciklovir, ki se iz plazme pretežno izloči skozi ledvice. Pobenecid, znan zaviralec transportnega sistema za organske kisline, in zdravila, ki se v pomembni meri izločajo z aktivnim tubularnim izločanjem skozi ledvice, lahko vplivajo na izločanje penciklovirja skozi ledvice z zaviranjem ali kompeticijo na mestu tubularnega izločanja. V strokovni literaturi je mogoče najti dokaze o vplivu probenecida na izločanje spojin, ki so po strukturi podobne penciklovirju. Posledično medsebojnega delovanja famciklovirja oziroma penciklovirja s probenecidom ni mogoče izključiti. Po analogiji z zgoraj navedenimi poročili je bila postavljena hipoteza, da lahko probenecid poveča izpostavljenost (AUC) penciklovirju za približno 50 %. CHMP se je strinjal, da bi bilo treba pri bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 500 mg dvakrat dnevno v kombinaciji s probenecidom, spremljati toksičnost, in določil, da je v primeru znatne toksičnosti najbolj priporočljivo zmanjšati odmerek na 250 mg trikrat dnevno. Besedilo SPC je bilo ustrezno posodobljeno.

Poglavje je bilo nadalje posodobljeno tako, da odraža medsebojno delovanje med zdravili zaradi aldehyd oksidaze. *In vivo* pretvorba famciklovirja v penciklovir zajema dve stopnji: deacetilacijo famciklovirja v 6-deoksi penciklovir in oksidacijo 6-deoksi penciklovirja v penciklovir. Deacetilacijo katalizira encim aldehyd oksidaza. Nedavno sta bili objavljena dva članka o zaviranju aldehyd oksidaze v človeških jetrih pri *in vitro* raziskavah (Obach, 2004, in Obach et al, 2004). V okviru teh *in vitro* študij je bilo ugotovljeno, da je najmočnejši zaviralec raloksifen.

## **Poglavje 4.6: Nosečnost in dojenje**

To poglavje je bilo posodobljeno v skladu s podatki iz poglavja 5.3, in sicer zlasti kar zadeva moško plodnost. Rezultati raziskav so pokazali, da famciklovir ne vpliva na število ali koncentracijo semenčic, kar dokazuje, da testikularna toksičnost famciklovirja, ki jo je bilo mogoče opaziti pri živalih, pri bolnikih ni bila opazna. V nasprotju z ugotovitvami o toksičnosti, v skladu s katerimi povzroča famciklovir v odmerku najmanj 150 mg/kg pri podganah, miših in psih testikularno toksičnost, navedene klinične študije jasno kažejo, da pri terapevtskih odmerkih 250 mg dvakrat dnevno (približno 6 mg/kg) famciklovir ne vpliva na spermatogenezo ali na kvaliteto sperme. Poleg tega so moški s ponavljajočim se genitalnim herpesom dobro prenašali dolgotrajno zdravljenje s famciklovirjem v odmerku 250 mg dvakrat dnevno 52 tednov, njegova varnostni profil pa je bil primerljiv s profilom placeba.

Po dolgotrajnem zdravljenju s famciklovirjem v odmerku 250 mg dvakrat dnevno pri vrsti parametrov sperme ni bilo mogoče opaziti nobenih doslednih sprememb. Kljub temu ni mogoče izključiti, da lahko kratkoročno zdravljenje z velikimi odmerki (npr. 500 mg trikrat dnevno) vpliva na moško plodnost. Poglavje 4.6 je bilo ustrezno posodobljeno.

## **Poglavje 4.7: Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Kljub temu bolniki, pri katerih pride do neželenih učinkov, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

## **Poglavje 4.8: Neželeni učinki**

Pogostnost in seznam neželenih učinkov v tem poglavju sta bila posodobljena na podlagi celostne varnostne ocene neželenih učinkov, ugotovljenih v okviru kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja zdravila.

## **Poglavje 5.1: Farmakodinamične lastnosti**

Poglavje vključuje revizijo analize aktualnih podatkov o odpornosti virusa na famciklovir in njene izsledke. Kljub napredujočem povečevanju uporabe protivirusnih zdravil ni dokazov, da bi se odpornost virusa večala. Ugotovitev je mogoče pojasniti s sposobnostjo HSV, da povzroči doživljenjsko latentno okužbo, in z ugotovitvijo, da ima velika večina do danes proučenih odpornih izolatov HSV v primerjavi z divjim tipom virusa zmanjšano patogenost. To poglavje povzeta glavnih značilnosti zdravila je bilo spremenjeno tako, da odraža sedanja spoznanja o odpornosti virusa.

## **Poglavje 5.2: Farmakokinetične lastnosti**

Poglavje je bilo pregledano, zlasti z vidika posebnih skupin, kot so starejši bolniki. Na podlagi primerjav navzkrižnih študij je bilo ugotovljeno, da je bila po peroralni uporabi famciklovirja pri starejših prostovoljcih (65–79 let) povprečna izpostavljenost (AUC) penciklovirju 30 % višja, ledvični očistek penciklovirja pa 20 % nižji kot pri mlajših prostovoljcih. Razlog za to razliko je lahko deloma v različni ledvični funkciji pri obeh starostnih skupinah. Razen v primeru oslabiljene ledvične funkcije se prilagoditev odmerka glede na starost ne priporoča.

## **Poglavje 5.3: Predklinični podatki o varnosti**

Dopolnjena je bila izjava o reverzibilnosti degeneracije testikularnega epitelijskega tkiva. Izjavo, da so najdbe na testisih v veliki meri reverzibilne, podpirajo ugotovitve iz študij kronične toksičnosti, ki so pokazale na veliko stopnjo reverzibilnosti najdb na testisih po 12-tedenskem okrevanju in delno reverzibilnost po krajših obdobjih okrevanja.

CHMP odgovora imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ni štel za docela zadovoljivega, vendar pa je potrdil njegov predlog, da bo posebej spremljal pojav malignih obolenj in poročal o njih v prihodnjih redno posodobljenih varnostnih poročilih.

**Navodilo za uporabo**

Navodilo za uporabo je bilo posodobljeno tako, da odraža uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila.

## **PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO**

Na podlagi ocene predloga imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter glede na razprave v odboru je CHMP sprejel usklajene informacije o izdelku za različne oblike zdravila Famvir in z njim povezanih imen, ob upoštevanju farmacevtskih oblik. Usklajene so bile zlasti indikacije in z njimi povezana priporočila za odmerjanje. Dosežen je bil sporazum o obveznostih, ki so bile naložene imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Glede na zgoraj navedeno CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Famvir ugodno ter da so usklajene informacije o izdelku sprejemljive.

Ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bil usklajevanje povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;

- povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet, so bili ocenjeni na podlagi posredovane dokumentacije in znanstvene razprave v okviru Odbora;

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet, za katera so Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo podani v Dodatku III za zdravilo Famvir in z njim povezana imena (glejte Dodatek I). Odbor CHMP je predlagal tudi razveljavitev 750-miligramskih filmsko obloženih tablet za zdravilo Famvir in z njim povezana imena.

### **DODATEK III**

#### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 125 mg filmsko obložene tablete

Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 250 mg filmsko obložene tablete

Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 500 mg filmsko obložene tablete

[Glejte dodatek I - Izpolni država članica]

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[Izpolni država članica]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

[Izpolni država članica]

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe z virusom varicella zoster – herpes zoster

Zdravilo Famvir je indicirano za

- zdravljenje herpesa zostra in očesnega herpesa zostra pri odraslih z normalnim imunskim odzivom (glejte poglavje 4.4),
- zdravljenje herpesa zostra pri odraslih z oslabljenim imunskim odzivom (glejte poglavje 4.4).

Okužbe z virusom herpes simpleks – genitalni herpes

Zdravilo Famvir je indicirano za

- zdravljenje prvega pojava in ponovitev genitalnega herpesa pri odraslih z normalnim imunskim odzivom,
- zdravljenje ponovitev genitalnega herpesa pri odraslih z oslabljenim imunskim odzivom,
- preprečevanje ponovitev genitalnega herpesa pri odraslih z normalnim imunskim odzivom in pri tistih z oslabljenim imunskim odzivom.

Pri bolnikih, ki so imeli okužbo z virusom herpes simpleks in oslabljen imunski odziv brez povezave z okužbo z virusom HIV, niso izvajali kliničnih študij (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Herpes zoster pri odraslih z normalnim imunskim odzivom

500 mg trikrat na dan sedem dni.

Z zdravljenjem je treba začeti čimprej po postavitvi diagnoze herpesa zostra.

Herpes zoster pri odraslih z oslabljenim imunskim odzivom

500 mg trikrat na dan sedem dni.

Z zdravljenjem je treba začeti čimprej po postavitvi diagnoze herpesa zostra.

Genitalni herpes pri odraslih z normalnim imunskim odzivom

Prvi pojav genitalnega herpesa: 250 mg trikrat na dan pet dni. Priporočeno je, da bolnik z zdravljenjem začne čimprej po postavitvi diagnoze prvega pojava genitalnega herpesa.

Občasno zdravljenje ponovitev genitalnega herpesa: 125 mg dvakrat na dan pet dni. Priporočeno je, da bolnik z zdravljenjem začne čimprej po nastopu prodromalnih simptomov (na primer zbadanja, srbenja, pekočega občutka ali bolečine) ali sprememb na koži ali sluznici.

#### Ponovitev genitalnega herpesa pri odraslih z oslabljenim imunskim odzivom

Občasno zdravljenje ponovnih izbruhov genitalnega herpesa: 500 mg dvakrat na dan sedem dni. Priporočeno je, da bolnik z zdravljenjem začne čimprej po nastopu prodromalnih simptomov (na primer zbadanja, srbenja, pekočega občutka ali bolečine) ali sprememb na koži ali sluznici.

#### Preprečevanje ponovitev genitalnega herpesa pri odraslih z normalnim imunskim odzivom

250 mg dvakrat na dan. Supresivno zdravljenje je treba prekiniti po največ 12 mesecih neprekinjene uporabe protivirusnega zdravila, da bi lahko ponovno ocenili pogostnost in izraženost ponovitev. Ponovno ocenjevanje mora trajati najmanj toliko, da pride do dveh ponovitev. Bolniki, pri katerih se bolezen še vedno pojavlja v pomembni meri, lahko ponovno začnejo s supresivnim zdravljenjem.

#### Preprečevanje ponovitev genitalnega herpesa pri odraslih z oslabljenim imunskim odzivom 500 mg dvakrat na dan.

#### Bolniki z okvaro ledvic

Zmanjšano delovanje ledvic, opredeljeno z očistkom kreatinina, povzroča zmanjšanje očistka penciklovirja, zato je potrebna posebna pozornost pri odmerkih za bolnike z okvaro ledvic. V preglednici 1 so prikazana priporočila za odmerjanje pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic.

| Indikacija in shema odmerjanja                                                                                          | Očistek kreatinina [ml/min]           | Prilagojena shema odmerjanja             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Herpes zoster pri odraslih z normalnim imunskim odzivom</b>                                                          |                                       |                                          |
| 500 mg trikrat na dan 7 dni                                                                                             | ≥ 60                                  | 500 mg trikrat na dan 7 dni              |
|                                                                                                                         | 40 do 59                              | 500 mg dvakrat na dan 7 dni              |
|                                                                                                                         | 20 do 39                              | 500 mg enkrat na dan 7 dni               |
|                                                                                                                         | < 20                                  | 250 mg enkrat na dan 7 dni               |
|                                                                                                                         | bolniki, ki se zdravijo s hemodializo | 250 mg po vsaki dializi v obdobju 7 dni  |
| <b>Herpes zoster pri odraslih z oslavljenim imunskim odzivom</b>                                                        |                                       |                                          |
| 500 mg trikrat na dan 10 dni                                                                                            | ≥ 60                                  | 500 mg trikrat na dan 10 dni             |
|                                                                                                                         | 40 do 59                              | 500 mg dvakrat na dan 10 dni             |
|                                                                                                                         | 20 do 39                              | 500 mg enkrat na dan 10 dni              |
|                                                                                                                         | < 20                                  | 250 mg enkrat na dan 10 dni              |
|                                                                                                                         | bolniki, ki se zdravijo s hemodializo | 250 mg po vsaki dializi v obdobju 10 dni |
| <b>Genitalni herpes pri odraslih z normalnim imunskim odzivom – prvi pojav genitalnega herpesa</b>                      |                                       |                                          |
| 250 mg trikrat na dan 5 dni                                                                                             | ≥ 40                                  | 250 mg trikrat na dan 5 dni              |
|                                                                                                                         | 20 do 39                              | 250 mg dvakrat na dan 5 dni              |
|                                                                                                                         | < 20                                  | 250 mg enkrat na dan 5 dni               |
|                                                                                                                         | bolniki, ki se zdravijo s hemodializo | 250 mg po vsaki dializi v obdobju 5 dni  |
| <b>Genitalni herpes pri odraslih z normalnim imunskim odzivom – občasno zdravljenje ponovitev genitalnega herpesa</b>   |                                       |                                          |
| 125 mg dvakrat na dan 5 dni                                                                                             | ≥ 20                                  | 125 mg dvakrat na dan 5 dni              |
|                                                                                                                         | < 20                                  | 125 mg enkrat na dan 5 dni               |
|                                                                                                                         | bolniki, ki se zdravijo s hemodializo | 125 mg po vsaki dializi v obdobju 5 dni  |
| <b>Genitalni herpes pri odraslih z oslavljenim imunskim odzivom – občasno zdravljenje ponovitev genitalnega herpesa</b> |                                       |                                          |
| 500 mg dvakrat na dan 7 dni                                                                                             | ≥ 40                                  | 500 mg dvakrat na dan 7 dni              |
|                                                                                                                         | 20 do 39                              | 500 mg enkrat na dan 7 dni               |
|                                                                                                                         | < 20                                  | 250 mg enkrat na dan 7 dni               |
|                                                                                                                         | bolniki, ki se zdravijo s hemodializo | 250 mg po vsaki dializi v obdobju 7 dni  |
| <b><u>Preprečevanje ponovitev genitalnega herpesa pri odraslih z normalnim imunskim odzivom</u></b>                     |                                       |                                          |

|                       |                                       |                         |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| 250 mg dvakrat na dan | ≥ 40                                  | 250 mg dvakrat na dan   |
|                       | 20 do 39                              | 125 mg dvakrat na dan   |
|                       | < 20                                  | 125 mg enkrat na dan    |
|                       | bolniki, ki se zdravijo s hemodializo | 125 mg po vsaki dializi |

---

**Preprečevanje ponovitev genitalnega herpesa pri odraslih z oslabljenim imunskim odzivom**

|                       |                                       |                         |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| 500 mg dvakrat na dan | ≥ 40                                  | 500 mg dvakrat na dan   |
|                       | 20 do 39                              | 500 mg enkrat na dan    |
|                       | < 20                                  | 250 mg enkrat na dan    |
|                       | bolniki, ki se zdravijo s hemodializo | 250 mg po vsaki dializi |

---

**Bolniki z okvaro ledvic, ki se zdravijo s hemodializo**

4-urna hemodializa je znižala koncentracijo penciklovirja v plazmi za do 75 %, zato je treba famciklovir jemati takoj po dializi. Priporočene sheme odmerjanja za bolnike, ki se zdravijo s hemodializo, so prikazane v preglednici 1.

**Bolniki z okvaro jeter**

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati. Za bolnike s hudo okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

**Starejši bolniki (stari 65 let ali več)**

Spremembe odmerkov niso potrebne, če bolnik nima okvare ledvic.

**Otroci in mladostniki**

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Famvir pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva.

**Način uporabe**

Zdravilo Famvir je mogoče jemati ne glede na obroke (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Preobčutljivost za penciklovir.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

**Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic**

Pri bolnikih z okvaro ledvic je potrebno prilagajanje odmerkov (glejte poglavji 4.2 in 4.9).

**Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter**

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabe famciklovirja niso proučevali. Pri teh bolnikih se lahko zmanjša pretvorba famciklovirja v njegov aktivni metabolit penciklovir, kar povzroči nižjo koncentracijo penciklovirja v plazmi, zato bi bila učinkovitost famciklovirja lahko manjša.

**Uporaba pri herpes zostru**

Zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom je treba skrbno spremljati klinični odziv. Če se odziv na peroralno zdravljenje ne zdi zadosten, je treba razmisliti o uporabi intravenskih protivirusnih zdravil.

Bolnike z zapletenim herpesom zostrom, kar pomeni, da so pri njih zajeti visceralni organi ali gre za diseminiran herpes zoster, motorično nevropatijo, encefalitis ali cerebrovaskularne zaplete, je treba zdraviti z intravenskimi protivirusnimi zdravili.

Poleg navedenih bolnikov je treba z intravenskimi protivirusnimi zdravili zdraviti tudi bolnike z oslabljenim imunskim odzivom, ki imajo očesni herpes zoster, in bolnike s povečanim tveganjem za razsoj bolezni ali razširitev na visceralne organe.

#### Prenos genitalnega herpesa

Bolnike je treba opozoriti, naj se v obdobju izraženih simptomov izogibajo spolnim odnosom, čeprav so se začeli zdraviti s protivirusnim zdravilom. Med zdravljenjem s protivirusnim zdravilom za preprečevanje okužbe je pogostnost sproščanja virusov bistveno zmanjšana, vendar je prenos virusov še vedno možen. Iz tega razloga je za bolnike poleg zdravljenja s famciklovirjem priporočena tudi uporaba zaščite pri spolnih odnosih.

#### Drugo

Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Delovanje drugih zdravil na famciklovir

Klinično pomembnih interakcij niso opazili.

Pri sočasni uporabi probenecida lahko pride do zvišane koncentracije penciklovirja v plazmi. Penciklovir je aktivni metabolit famciklovirja in s probenecidom tekmuje pri procesu eliminacije.

Iz tega razloga je treba bolnike, ki prejemajo famciklovir v odmerku 500 mg trikrat na dan sočasno s probenecidom, spremljati glede toksičnosti. Če pride do hude omotičnosti, somnolence, zmedenosti ali drugih motenj v delovanju centralnega živčevja, je mogoče razmisliti o znižanju odmerka famciklovirja na 250 mg trikrat na dan.

Za pretvorbo famciklovirja v penciklovir, njegov aktivni metabolit, je potreben encim aldehyd-oksidadaza. Pokazalo se je, da je raloksifen *in vitro* močan zaviralec tega encima. Sočasna uporaba raloksifena bi lahko vplivala na pretvorbo v penciklovir in s tem na učinkovitost famciklovirja. Pri sočasni uporabi raloksifena in famciklovirja je treba spremljati klinično učinkovitost protivirusnega zdravljenja.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Obseg podatkov o uporabi famciklovirja pri nosečnicah je omejen (manj kot 300 izidov nosečnosti). Kumulativna analiza tako prospektivnih kot retrospektivnih primerov nosečnosti na podlagi tako omejenega obsega podatkov ni dala rezultatov, ki bi kazali, da bi zdravilo lahko povzročalo kakršnokoli specifično okvaro ploda oziroma kongenitalno anomalijo. Študije na živalih niso pokazale, da bi famciklovir ali penciklovir (aktivni metabolit famciklovirja) lahko delovala embriotoksično ali teratogeno. Famciklovir je primerno uporabljati med nosečnostjo samo v primeru, da morebitne koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja.

#### Dojenje

Ni znano, ali se famciklovir izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo na izločanje penciklovirja v mleko. Če je zaradi materine bolezni zdravljenje s famciklovirjem nujno potrebno, je treba razmisliti o prekinitvi dojenja.

#### Plodnost

Klinični podatki ne kažejo, da bi dolgotrajno zdravljenje s peroralnim odmerkom famciklovirja 250 mg dvakrat na dan lahko vplivalo na sposobnost razmnoževanja pri moških (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Kljub temu bolniki, pri katerih v času jemanja zdravila Famvir pride do omotičnosti, zaspanosti, zmedenosti ali drugih motenj delovanja centralnega živčevja, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah so poročali o glavobolu in navzei, ki sta bila večinoma blaga ali zmerna in sta se pojavljala približno enako pogosto pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Drugi neželeni učinki so dodani na podlagi poročil iz obdobja trženja zdravila.

Skupaj je v izbranih študijah prejelo famciklovir v priporočenih odmerkih 1.587 bolnikov, in sicer v študijah, kontroliranih s placebom 657, v študijah s primerjalnim zdravilom pa 930. Z retrospektivnim pregledom podatkov iz teh študij so ugotovili kategorije pogostnosti za vse spodaj navedene neželene učinke. Pri neželenih učinkih, ki jih v teh študijah niso opazili, ni mogoče pričakovati, da bi zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja presegala 3/X (na podlagi "pravila trojke"), pri čemer X predstavlja velikost celotnega vzorca (n=1.587).

Neželeni učinki (preglednica 2) so razvrščeni po pogostnosti, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Preglednica 2 Neželeni učinki

|                                              |                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>  |                                                                                                                             |
| redki:                                       | trombocitopenija                                                                                                            |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                   |                                                                                                                             |
| občasni:                                     | zmedenost                                                                                                                   |
| redki:                                       | halucinacije                                                                                                                |
| <b>Bolezni živčevja</b>                      |                                                                                                                             |
| zelo pogosti:                                | glavobol                                                                                                                    |
| pogosti:                                     | omotičnost, somnolenca                                                                                                      |
| <b>Bolezni prebavil</b>                      |                                                                                                                             |
| pogosti:                                     | navzea, bruhanje                                                                                                            |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> |                                                                                                                             |
| pogosti:                                     | nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije                                                                                 |
| redki:                                       | holestatski ikterus                                                                                                         |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>              |                                                                                                                             |
| pogosti:                                     | izpuščaj, srbenje                                                                                                           |
| občasni:                                     | urtikarija, resne kožne reakcije* (na primer multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) |

\* neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, pogostnost temelji na "pravilu trojke"

Na splošno so bili neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z bolniki z oslabljenim imunskim odzivom, podobni tistim, ki so jih opisovali v populaciji z normalnim imunskim odzivom. O navzei, bruhanju in nenormalnih vrednostih testov jetrne funkcije so poročali bolj pogosto, zlasti pri uporabi višjih odmerkov.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušeni s prevelikim odmerjanjem famciklovirja je malo. V primeru prevelikega odmerjanja je treba poskrbeti za ustrezno podporno in simptomatsko zdravljenje. Pri bolnikih z že prisotno boleznijo ledvic so redko poročali o akutni odpovedi ledvic, kadar odmerkov famciklovirja niso ustrezno znižali glede na stopnjo ledvične funkcije. Penciklovir je mogoče odstraniti z dializo; 4-urna hemodializa zniža koncentracijo penciklovirja v plazmi za približno 75 %.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AB09

#### Mehanizem delovanja

Famciklovir je peroralno predzdravilo penciklovirja. Famciklovir se *in vivo* hitro pretvori v penciklovir, ta pa ima *in vitro* aktivnost proti virusom herpes simpleks (HSV tipov 1 in 2), virusu varicella zoster, virusu Epstein-Barr in citomegalovirusu.

Protivirusno delovanje peroralno danega famciklovirja so dokazali na več živalskih modelih: deluje zaradi *in vivo* pretvorbe v penciklovir. V celicah, ki so okužene z virusom, virusna timidin-kinaza (TK) fosforilira penciklovir v monofosfatno obliko, to pa celične kinaze pretvorijo v penciklovir-trifosfat. Nastali trifosfat ostane v okuženi celici več kot 12 ur in zavira podaljševanje verige virusne DNA, tako da kompetitivno zavira vgrajevanje deoksiganozin-trifosfata v rastočo virusno DNA, s čimer ustavi replikacijo virusne DNA. V neokuženih celicah, ki so izpostavljene penciklovirju, je koncentracija penciklovir-trifosfata komaj zaznavna. Iz tega razloga je pri sesalcih verjetnost toksičnega delovanja na gostiteljske celice majhna, terapevtske koncentracije penciklovirja pa po vsej verjetnosti ne morejo prizadeti celic, ki niso okužene.

#### Rezistenca

Tako kot pri aciklovirju je najbolj pogosta oblika rezistence, na katero so naleteli pri sevih virusa herpes simpleks, nezadostna tvorba encima timidin-kinaze. Pri sevih s pomanjkanjem timidin-kinaze je večinoma mogoče pričakovati navzkrižno rezistenco na penciklovir in aciklovir.

Rezultati 11 svetovnih kliničnih študij, v katerih so proučevali penciklovir (oblike zdravila za lokalno ali intravensko uporabo) ali famciklovir pri bolnikih z normalnim ali z oslabljenim imunskim odzivom, vključno s študijami z do 12-mesečnim zdravljenjem s famciklovirjem, so pokazali majhno skupno pogostnost na penciklovir rezistentnih izolatov: 0,2 % (2/913) pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom in 2,1 % (6/288) pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom. Rezistentne izolate so večinoma našli na začetku zdravljenja ali v skupini bolnikov, ki so prejeli placebo, pri tem pa so med bolniki, ki so se še zdravili s famciklovirjem ali penciklovirjem oziroma so zdravljenje z njima že zaključili, odkrili primer rezistence samo pri dveh bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom.

#### Klinična učinkovitost

V študijah, kontroliranih s placebom, in v aktivno kontroliranih študijah, ki so vključevale tako bolnike z normalnim kot tiste z oslabljenim imunskim odzivom, ki so imeli nezapleten herpes zoster, je famciklovir učinkovito zdravil spremembe na koži in sluznicah. V aktivno kontrolirani klinični študiji se je pokazalo, da je famciklovir učinkovit pri zdravljenju očesnega herpesa zostra pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom.

Učinkovitost famciklovirja pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom, pri katerih je prišlo do prvega pojava genitalnega herpesa, so dokazali v treh aktivno kontroliranih študijah. V dveh s placebom kontroliranih študijah z bolniki z oslabljenim imunskim odzivom in v eni aktivno

kontrolirani študiji z bolniki, okuženimi z virusom HIV, pri katerih je prihajalo do ponovitev genitalnega herpesa, se je pokazalo, da je famciklovir učinkovit.

V dveh s placebom kontroliranih 12-mesečnih študijah, ki so vključevale bolnike z normalnim imunskim odzivom, pri katerih je prihajalo do ponovitev genitalnega herpesa, se je pokazalo, da je pri bolnikih, ki so prejeli famciklovir, prišlo do bistveno manj ponovitev kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V do 16-tedenskih študijah, kontroliranih s placebom, in v nekontroliranih študijah se je pokazalo, da je famciklovir uspešno preprečeval ponovitve genitalnega herpesa pri bolnikih, okuženih z virusom HIV; v študiji, kontrolirani s placebom, se je pokazalo, da je famciklovir bistveno zmanjšal delež dni, ko je prihajalo tako do simptomatskega kot do asimptomatskega širjenja virusa herpesa simpleksa.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Splošne značilnosti

#### *Absorpcija*

Famciklovir je peroralno predzdravilo protivirusno aktivne spojine penciklovir. Po peroralni uporabi se famciklovir hitro in v veliki meri absorbira in pretvori v penciklovir. Biološka uporabnost penciklovirja po peroralni uporabi famciklovirja je bila 77 %. Srednja najvišja koncentracija penciklovirja v plazmi je bila 0,8 mikrogramov/ml po peroralnem odmerku 125 mg famciklovirja, 1,6 mikrogramov/ml po peroralnem odmerku 250 mg famciklovirja, 3,3 mikrogramov/ml po peroralnem odmerku 500 mg famciklovirja in 5,1 mikrogramov/ml po peroralnem odmerku 750 mg famciklovirja, do nje pa je prišlo mediano 45 minut po odmerjanju.

Krivulje časovnega poteka koncentracije penciklovirja v plazmi so si med seboj podobne po enkratnem in po večkratnem odmerjanju (trikrat in dvakrat na dan), kar pomeni, da se penciklovir ne kopiči po večkratnem odmerjanju famciklovirja.

Hrana ni vplivala na obseg sistemske uporabnosti (AUC) penciklovirja po peroralnem vnosu famciklovirja.

#### *Porazdelitev*

Penciklovir in njegova 6-deoksi predstopnja se v manjši meri (< 20 %) vežeta na beljakovine v plazmi.

#### *Presnova in izločanje*

Famciklovir se izloča večinoma kot penciklovir in njegova 6-deoksi predstopnja, ki se izločata z urinom. Nespremenjenega famciklovirja v urinu niso našli. V izločanje penciklovirja preko ledvic je vpletena tubulna sekrecija.

Končni razpolovni čas izločanja penciklovirja iz plazme je približno 2 uri tako po enkratnem kot po večkratnem odmerjanju famciklovirja.

Podatki iz predkliničnih študij ne kažejo potenciala za induciranje encimov citokroma P450 ali za zaviranje CYP3A4.

### Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

#### *Bolniki z okužbo herpes zoster*

Nezapletena okužba herpes zoster bistveno ne spremeni farmakokinetičnih lastnosti penciklovirja po peroralni uporabi famciklovirja. Končni razpolovni čas izločanja penciklovirja iz plazme je bil 2,8 ure po enkratnem odmerku famciklovirja in 2,7 ure po večkratnem odmerjanju famciklovirja.

#### *Osebe z okvaro ledvic*

Navidezni očistek iz plazme, ledvični očistek in konstanta hitrosti izločanja iz plazme penciklovirja so se linerano zmanjševali z manjšanjem ledvične funkcije, in sicer tako po enkratnem odmerku kot po večkratnih odmerkih. Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerjanje prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

#### *Osebe z okvaro jeter*

Blaga oziroma zmerna okvara jeter ni vplivala na obseg sistemske uporabnosti penciklovirja po peroralnem vnosu famciklovirja. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetičnih lastnosti penciklovirja niso ocenjevali. Pretvorba famciklovirja v aktivni metabolit penciklovir je lahko pri teh bolnikih motena, zato bi bila lahko koncentracija penciklovirja v plazmi nižja, kar bi lahko zmanjšalo učinkovitost famciklovirja.

#### *Starejši bolniki (stari 65 let ali več)*

Glede na navzkrižno primerjavo med študijami je bila po peroralnem vnosu famciklovirja povprečna AUC penciklovirja približno 30 % večja, njegov ledvični očistek pa približno 20 % manjši pri starejših prostovoljcih (65-79 let) v primerjavi z mlajšimi prostovoljci. To razliko je deloma mogoče pripisati razliki v ledvični funkciji med obema starostnima skupinama. Če ne gre za okvaro ledvične funkcije, prilagajanje odmerjanja zaradi starosti ni priporočeno (glejte poglavje 4.2).

#### *Spol*

Opisali so majhne razlike ledvičnega očistka penciklovirja med ženskami in moškimi, ki so jih pripisali razliki v ledvični funkciji med spoloma. Prilagajanje odmerjanja zaradi spola ni priporočeno.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Splošna toksičnost

Podatki študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

#### Genotoksičnost

V obsežni kombinaciji *in vivo* in *in vitro* testov, namenjenih odkrivanju genskih mutacij, kromosomskih poškodb in popravljivih poškodb DNA, so ugotovili, da famciklovir ni genotoksičen. Pokazalo se je, da penciklovir tako kot druge učinkovine iz iste skupine povzroča kromosomske poškodbe, ni pa sprožil genskih mutacij niti v bakterijskih celicah niti v celicah sesalcev, pa tudi znakov povečanega popravljanja DNA *in vitro* ni bilo.

#### Karcinogenost

Pri samcih podgan je pri uporabi visokih odmerkov prišlo do povečane pogostnosti adenokarcinoma dojke, ki je sicer pogost tumor pri vrsti podgan, ki so jo uporabili v teh študijah. Pri podganjih samcih oziroma pri miših obeh spolov ni bilo vpliva na pogostnost neoplazij.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganjih samcih, ki so jim dajali odmerek 500 mg/kg/dan, so opazili zmanjšano plodnost (vključno s histopatološkimi spremembami v testisih, spremembami morfologije spermijev, z znižanima koncentracijo in gibljivostjo spermijev ter z zmanjšano plodnostjo). Poleg tega so v študijah splošne toksičnosti opazili degenerativne spremembe epitelijskega tkiva v testisu. Ta pojav je bil reverzibilen, opazili pa so ga tudi pri uporabi drugih učinkovin iz te skupine. Rezultati študij na živalih niso kazali na škodljiv vpliv na plodnost pri samcih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

[Izpolni država članica]

### **6.2 Inkompatibilnosti**

[Izpolni država članica]

### **6.3 Rok uporabnosti**

[Izpolni država članica]

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

[Izpolni država članica]

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

[Izpolni država članica]

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[Izpolni država članica]

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

[Izpolni država članica]

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

[Izpolni država članica]

## **OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 125 mg filmsko obložene tablete  
Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 250 mg filmsko obložene tablete  
Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 500 mg filmsko obložene tablete  
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

famciklovir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

[Izpolni država članica]

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

[Izpolni država članica]

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
[Izpolni država članica]

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

[Izpolni država članica]

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[Izpolni država članica]

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

[Izpolni država članica]

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

[Izpolni država članica]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 125 mg filmsko obložene tablete  
Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 250 mg filmsko obložene tablete  
Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 500 mg filmsko obložene tablete  
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

famciklovir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Izpolni država članica]

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**5. DRUGI PODATKI**

## **NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 125 mg filmsko obložene tablete  
Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 250 mg filmsko obložene tablete  
Famvir in z njim povezana imena (glejte dodatek I) 500 mg filmsko obložene tablete

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

famciklovir

### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo Famvir je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo Famvir in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Famvir
3. Kako jemati zdravilo Famvir
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Famvir
6. Dodatne informacije

## **1. KAJ JE ZDRAVILO FAMVIR IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Famvir je protivirusno zdravilo. Preprečuje razmnoževanje virusa v okuženi celici. Ker se virus razmnožuje zgodaj v poteku okužbe, so rezultati zdravljenja najboljši, če začnete jemati zdravilo Famvir čimprej po pojavu prvih simptomov.

Zdravilo Famvir uporabljamo za zdravljenje dveh vrst virusnih okužb pri odraslih:

- pasovca (herpesa zostra), ki je virusna okužba, ki jo povzroča virus z imenom varicella zoster (isti virus, ki povzroča tudi norice ali vodene koze). Zdravilo Famvir preprečuje virusu, da bi se širil po telesu, zato hitreje pride do ozdravitve;
- zdravilo Famvir uporabljamo tudi za zdravljenje pasovca v predelu okrog očesa ali na samem očesu (oftalmični herpes zoster);
- genitalni herpes, to je virusna okužba, ki jo povzroča virus herpes simpleks tipov 1 in 2. Običajno se prenaša s spolnim stikom. Povzroča mehurjast izpuščaj in pekoč občutek ali srbenje okrog spolovil, kar je lahko boleče. Zdravilo Famvir uporabljamo za zdravljenje genitalnega herpesa pri odraslih. Ljudje s pogostimi izbruhi genitalnega herpesa lahko jemljejo zdravilo Famvir tudi za preprečevanje takih izbruhov.

## **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO FAMVIR**

### **Ne jemljite zdravila Famvir**

- če ste alergični (preobčutljivi) na famciklovir, na katerikoli sestavino zdravila Famvir, ki je navedena v poglavju 6, ali na penciklovir (ki je aktivni presnovek famciklovirja in sestavina nekaterih drugih zdravil).

**Posvetujte se z zdravnikom, če mislite, da bi lahko bili alergični.**

**Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Famvir**

- če imate težave z ledvicami (ali ste jih imeli kdaj prej). Zdravnik se lahko odloči, da vam predpiše nižji odmerek zdravila Famvir;
- če imate težave s telesnim imunskim sistemom;
- če imate težave z jetri.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, povejte svojemu zdravniku, preden vzamete zdravilo Famvir.

#### Otroci in mladostniki (stari manj kot 18 let)

Uporaba zdravila Famvir ni priporočena za otroke in mladostnike.

#### **Preprečevanje prenašanja genitalnega herpesa na druge**

Če jemljete zdravilo Famvir za zdravljenje ali preprečevanje ponovitev genitalnega herpesa ali če ste že kdaj imeli genitalni herpes, morate pri spolnih odnosih še vedno uporabljati mehansko zaščito, kar lahko vključuje uporabo kondomov. To je pomembno, saj le tako lahko preprečite prenos okužbe na druge ljudi. Kadar imate na spolovilih razjede ali mehurčke, ne smete imeti spolnih odnosov.

#### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Posebno pomembno je, da poveste zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- raloksifen (uporabljamo ga za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze),
- probenecid (uporabljamo ga za zdravljenje visoke koncentracije sečne kisline v krvi, kar povzroča protin, in za zviševanje koncentracije antibiotikov penicilinske vrste v krvi) ali katerokoli zdravilo, ki vpliva na ledvice.

#### **Jemanje zdravil Famvir skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Famvir lahko jemljete s hrano ali brez nje.

#### **Nosečnost in dojenje**

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Zdravniku povejte, če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili. Zdravila Famvir se med nosečnostjo ne sme jemati, razen če je to nedvomno potrebno. Zdravnik vam bo razložil možna tveganja pri jemanju zdravila Famvir med nosečnostjo.

Če dojite, povejte zdravniku. Zdravila Famvir ne smete jemati v obdobju dojenja, razen če je to nedvomno potrebno. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih tveganjih jemanja zdravila Famvir v obdobju dojenja.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Famvir lahko povzroči omotičnost, zaspanost ali zmedenost. **Ne vozite in ne upravljajte strojev**, če imate med jemanjem zdravila Famvir katerega od teh simptomov.

#### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Famvir**

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. Tablete Famvir 125 mg, 250 mg in 500 mg (specifično za posamezno državo) vsebujejo laktozo.

### **3. KAKO JEMATI ZDRAVILO FAMVIR**

Pri jemanju zdravila Famvir natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

- Dnevni odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od vrste virusne okužbe, ki jo imate – glejte spodaj. Zdravnik vam bo predpisal ustrezen odmerek.

- Da bi dosegli kar najboljše rezultate zdravljenja, začnite zdravilo jemati čimprej po nastopu prvih znakov in simptomov.
- Če imate simptome genitalnega herpesa, ne imejte spolnih stikov z nikomer – tudi če se ste že začeli jemati zdravilo Famvir. Pri spolnih stikih bi namreč lahko prenesli herpes na svojega partnerja.
- Če imate težave z ledvicami ali ste jih imeli kdaj prej, vam bo zdravnik morda predpisal nižji odmerek zdravila Famvir.

### **Odmerek pri pasovcu (herpesu zostru)**

Če vaš imunski sistem deluje normalno, je priporočeni odmerek:

- ena tableta 500 mg trikrat na dan sedem dni

Če je vaš imunski sistem oslavljen, je priporočeni odmerek:

- ena tableta 500 mg trikrat na dan deset dni.

### **Odmerek za genitalni herpes**

Višina odmerka je odvisna od stanja imunskega sistema in od stopnje okužbe.

Če vaš imunski sistem deluje normalno, so odmerki naslednji:

Pri *prvem izbruhu* je priporočeni odmerek:

- ena tableta 250 mg trikrat na dan pet dni.

Za zdravljenje *ponovnih izbruhov*, je priporočeni odmerek:

- ena tableta 125 mg dvakrat na dan pet dni.

Za *preprečevanje ponovnih izbruhov* je priporočeni odmerek:

- ena tableta 250 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati te tablete.

Če je vaš imunski sistem oslavljen, so odmerki naslednji:

Za zdravljenje *že prisotnega izbruha* je priporočeni odmerek:

- ena tableta 500 mg dvakrat na dan sedem dni.

Za *preprečevanje ponovnih izbruhov* je primeren odmerek:

- ena tableta 500 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate nadaljevati z jemanjem tablet.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Famvir, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet, kot vam je naročil zdravnik, ali če kdo drug nehote vzame vaše zdravilo, pojdite takoj k zdravniku ali v bolnišnico po nasvet. Pokažite jim vašo škatlico tablet.

Jemanje prevelikih odmerkov zdravila Famvir lahko škoduje ledvicam. Pri ljudeh, ki so imeli že prej težave z ledvicami, lahko v redkih primerih pride do ledvične odpovedi, če jim zdravnik odmerka ne zniža ustrezno.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Famvir**

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Famvir, ga morate vzeti takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek nato vzemite po razporedu, vendar ne vzemite dveh odmerkov v obdobju, ki je krajše od 1 ure. V takem primeru morate pozabljeni odmerek preskočiti. Prav tako ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### 4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Famvir neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, ki jih povzroča zdravilo Famvir, so običajno blago do zmerno izraženi.

Pogostnost možnih neželeni učinkov je opredeljena z naslednjim dogovorom:

- zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov),
- občasni (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov),
- redki (pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov),
- zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov),

Resni neželeni učinki zdravila Famvir so:

- **huda oblika mehurjastega izpuščaja** kože ali sluznice na ustnicah, očeh, v ustih, nosnih kanalih ali na spolovilih (to so lahko znaki resne alergijske kožne reakcije, njena pogostnost je navedena spodaj);
- **nepojasnjene podplutbe**, rdečkaste ali vijolične lise na koži ali **krvavitve iz nosu** (to so lahko znaki znižane koncentracije trombocitov, njena pogostnost je navedena spodaj).

Če pride do katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, **takoj povejte zdravniku ali pojdite do urgentne enote najbližje bolnišnice.**

Zelo pogosti neželeni učinki

- glavobol

Pogosti neželeni učinki

- občutek slabosti (navzea)
- bruhanje
- omotičnost
- dremavost
- izpuščaj
- srbenje
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije

Občasni neželeni učinki

- zmedenost
- hude kožne reakcije

Redki neželeni učinki

- halucinacije (bolnik vidi ali sliši to, česar v resnici ni)
- rumenkasto obarvanje kože in/ali oči
- znižano število trombocitov

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### 5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA FAMVIR

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Zdravila Famvir ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake za rok uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- [Izpolni država članica]
- Ne uporabljajte zdravila Famvir, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje zdravilo Famvir**

[Izpolni država članica]

### **Izgled zdravila Famvir in vsebina pakiranja**

filmsko obložene tablete

[Izpolni država članica]

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Zdravilo je v državah članicah Evropskega gospodarskega prostora pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:**

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

**Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}**

[Izpolni država članica]