

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österrike	Famvir 125 mg – Filmdabletten	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österrike	Famvir 250 mg – Filmdabletten	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Österrike	Famvir 500 mg – Filmdabletten	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Cypern	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypern	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Cypern	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cypern	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danmark	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 København Ø Danmark	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets</u> <u>namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Frankrike	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrike	Oravir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Frankrike	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrike	Oravir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Tyskland	Famvir 125 mg Filmdragerade tabletten	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Tyskland	Famvir 250 mg Filmdragerade tabletten	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Tyskland	Famvir Zoster 250 mg Filmdragerade tabletten	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets</u> <u>namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tyskland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Tyskland	Famciclovir-Sandoz 250 mg Filmdragerade tabletter	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Tyskland	Famciclovir-Sandoz 500 mg Filmdragerade tabletter	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Tyskland	Famciclovir-SB 250 mg Filmdragerade tabletter	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Tyskland	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Tyskland	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmdragerade tabletter	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grekland	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grekland	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grekland	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Ungern	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungern	Famvir [®]	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Ungern	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Ungern	Famvir [®]	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danmark	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Danmark	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets</u> <u>namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	750 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famciclovir Sandoz	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famciclovir Sandoz	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Italien	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Italien	Famciclovir Sandoz	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Famvir 125 mg Filmdragerade tabletter	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Famvir 250 mg Filmdragerade tabletter	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Famvir Zoster 250 mg Filmdragerade tabletter	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Nederländerna	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nederländerna	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Nederländerna	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nederländerna	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Nederländerna	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Nederländerna	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanien	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanien	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanien	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Spanien	Famvir	750 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sverige	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sverige	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sverige	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	125 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Famvir	250 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SRt Storbritannien	Famvir	500 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SRt Storbritannien	Famvir	750 mg	Filmdragerade tabletter	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV FAMVIR MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Famvir (famciklovir) ingick i förteckningen över läkemedel vars produktresuméer skulle harmoniseras och ett hänskjutningsförfarande inleddes för att åtgärda skillnader och harmonisera de nationellt godkända produktresuméerna i hela Europa. Hänskjutningen gällde samtliga styrkor (125 mg, 250 mg, 500 mg och 750 mg) och licenser.

Famciklovir är en oral prodrug till den antivirala nukleosidanalogen penciklovir, som är verksamt mot herpes simplex-virus typ 1 (HSV-1) och 2 (HSV-2) samt varicella zoster-virus (VZV).

Efter oral administrering genomgår famciklovir första-passage-metabolism och omvandlas till penciklovir. Den absoluta biotillgängligheten för penciklovir efter administrering av famciklovir är 77 procent.

I infekterade celler omvandlas penciklovir med hjälp av viralt tymidinkinas snabbt till penciklovir-monofosfat, som i sin tur omvandlas till penciklovir-trifosfat med hjälp av cellulärt kinas. Penciklovir-trifosfat liknar deoxyguanosin-trifosfat (dGTP), som är en beståndsdel i DNA. Viralt DNA-polymeras inkluderar felaktigt nukleosidanalogen, penciklovir-trifosfat, i den växande virala DNA-strängen istället för dGTP, vilket leder till att den virala DNA-kedjan avbryts och virusreplikationen upphör. Penciklovir är alltså virushämmande. Penciklovir når maximal plasmakoncentration inom en timme efter administrering.

Avsnitt 4.1: Terapeutiska indikationer

Flera indikationer identifierades för Famvir i de olika medlemsstaternas produktresuméer.

Efter att ha tagit hänsyn till tillgängliga data och aktuell vetenskaplig kunskap kom CHMP fram till att följande ska betraktas som harmoniserade indikationer:

Infektioner med varicella zoster-virus (VZV) – herpes zoster

Famvir är indicerat för

- behandling av herpes **zoster** och **oftalmisk** zoster hos **immunkompetenta** vuxna (se avsnitt 4.4)
- behandling av herpes zoster hos **immunkomprometterade** vuxna (se avsnitt 4.4)

Infektioner med herpes simplex-virus (HSV) – genital herpes

Famvir är indicerat för

- behandling av **första och återkommande** episoder av genital herpes hos **immunkompetenta** vuxna,
- behandling av **återkommande** episoder av genital herpes hos **immunkomprometterade** vuxna
- suppression av **återkommande** genital herpes hos **immunkompetenta** och **immunkomprometterade** vuxna.

Inga kliniska studier har utförts på HSV-infekterade patienter som är immunkomprometterade av andra orsaker än hiv-infektion ⁽¹⁾-(se avsnitt 5.1).

Nedan ges en detaljerad genomgång av de diskussioner som hölls om varje indikation.

a) HERPES ZOSTER HOS IMMUNKOMPETENTA OCH IMMUNKOMPROMETTERADE VUXNA

De första registreringsdossiererna baserades på de pivotala studierna 007 och 008. Studie 007 var en randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, aktivt kontrollerad studie. Studie 008 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Immunkompetenta patienter med okomplicerad herpes zoster ingick i båda studierna. Primär effektendpoint i båda studierna var tid till fullständig sårskorpebildning i det huvudsakliga drabbade dermatomala området inom intent-to-treat-populationen (ITT). Sekundära endpoints var bland andra tid till läkning av vesikler, sår

⁽¹⁾ HIV: humant immunbristvirus

och skorpor, virusutsöndringens varaktighet, tid till avtagande av akut smärta samt varaktigheten av postherpetisk neuralgi (PHN).

I studie 008 påvisades statistiskt signifikanta skillnader mellan famciklovir 750 mg tid (*ter in die*, tre gånger dagligen) och placebo, både med avseende på primär endpoint och på flera sekundära endpoints. Valet av placebo som jämförelseprodukt betraktades dock som diskutabelt med tanke på att det aktiva behandlingsalternativet aciklovir var tillgängligt. CHMP enades om att famciklovir ledde till en signifikant minskning av tiden till tillbakagång av de kutana symtomen på herpes zoster. Vid akut behandling av herpes zoster gav famciklovir 750 mg tid en kortare tid till fullständig sårskorpebildning än placebo, och både 750 mg och 500 mg tid gav en kortare tid till läkning av vesikler och tid till läkning av sår. Utformningen av studie 007 ansågs ha vissa brister. Bättre effekt påvisades inte för de främsta resultatmått och kunde inte heller uppnås, att döma av statistiskt likvärdiga resultat för sämre effekt. Dessa data betraktades dock som stödande.

Studie 086 var en randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy, aktivt kontrollerad multicenterstudie. I studien ingick patienter som hade blivit immunkomprometterade efter transplantation av benmärg eller solida organ eller onkologisk behandling och som hade okomplicerad herpes zoster.

Primär effektparameter var andelen patienter som fick nya sår under studiens gång. Sekundära effektparametrar var tid till fullständig sårskorpebildning, tid till fullständig läkning samt bedömning av smärta och spridning. Famciklovir var effektivt vid behandling av herpes zoster hos immunkomprometterade patienter. Det var likvärdigt med aciklovir när det gällde förebyggande av ny sårbildning och det fanns inga betydande skillnader mellan de två behandlingsgrupperna för någon av effektparametrarna. Den minskade dosfrekvensen för famciklovir gav dessutom förbättrad patienttolerans. Det noterades dock att studien inte var utformad för att påvisa bättre effekt, trots att resultaten för sekundära endpoints inte visade på någon skillnad.

Utifrån tillgängliga data enades CHMP om att rekommendera indikationen behandling av herpes zoster hos immunkompetenta och immunkomprometterade patienter.

b) OFTALMISK ZOSTER HOS IMMUNKOMPETENTA VUXNA

Studie 098 var en randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy multicenterstudie där famciklovir 500 mg tid jämfördes med aciklovir 800 mg 5 gånger dagligen. I studien ingick patienter med lokaliserad herpes zoster som omfattade den oftalmiska förgreningen av trigeminalnerven. Primär effektendpoint var andelen patienter med okulär manifestation under studiens gång (7 dagars behandling och 6 månaders uppföljning).

Andelen patienter med okulär manifestation under studiens gång var liknande inom de famciklovir- och aciklovirbehandlade grupperna. Andelen patienter med svår okulär manifestation var också liknande inom båda behandlingsgrupperna. Procentandelen patienter som upplevde försämrad synskärpa under studiens gång var dubbelt så stor inom den grupp som behandlades med aciklovir jämfört med dem som fick famciklovir. Det fanns inte några signifikanta skillnader beträffande primära och sekundära effektendpoints.

CHMP enades om att de aktiva behandlingarna ger minskad komplikationsfrekvens vid oftalmisk zoster, omfattningen av denna minskning förblir dock omtvistlig. Vid tiden för studien var den kliniska nyttan med aciklovirbehandling väl etablerad och aciklovir användes som standardbehandling för att minimera förekomsten av okulära komplikationer vid oftalmisk zoster. Därför ingick ingen placebogrupp i studien, vilket innebär att kommentarer om den absoluta effekten av antivirala medel för att förhindra okulära komplikationer i denna studie är svagt underbyggda. I jämförelse med rapporter i litteraturen om obehandlade eller placebobehandlade patienter tycktes dock famciklovir minska förekomsten av allvarliga okulära manifestationer.

CHMP enades om att indikationen behandling av oftalmisk zoster hos immunkompetenta patienter stöds av tillgängliga data.

c) GENITAL HERPES, FÖRSTA OCH ÅTERKOMMANDE EPISODER HOS IMMUNKOMPETENTA VUXNA OCH ÅTERKOMMANDE EPISODER HOS IMMUNKOMPROMETTERADE VUXNA

Studierna 004, 011 och 040 var randomiserade multicenterstudier. Aciklovir användes som jämförelseprodukt och primär endpoint var tid till upphörande av virusutsöndring. Studierna 035 och 036 var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterprövningar som var utformade för att jämföra 3 doser famciklovir (125 mg, 250 mg och 500 mg) med placebo beträffande effekt och

säkerhet vid akut behandling av en återkommande episod av genital herpes. Patienterna måste ha sår i genitalområdet. Dessa studier visade att famciklovir gav signifikant bättre effekt än placebo vid behandling av återkommande genital herpes. Valet av placebokontroller i båda studierna var dock diskutabelt. De pivotala studierna utfördes med olika dosgrupper för famciklovir.

Studie 083 utfördes för att påvisa effekt hos immunkomprometterade patienter med infektioner med herpes simplex-virus. Studien var en randomiserad, aciklovirkontrollerad, dubbelblind, dubbel-dummy multicenterprövning av famciklovir jämfört med aciklovir vid kliniskt initierad episodisk behandling av återkommande mukokutana infektioner med herpes simplex-virus hos hiv-infekterade patienter. För den primära effektparametern användes konfidensintervall för den proportionella skillnaden (famciklovir minus aciklovir) för att bedöma effekten av behandlingen. Famciklovir ansågs vara likvärdigt med aciklovir om den övre gränsen av det tvåsidiga 95-procentiga konfidensintervallet var lägre än 15 procent. Sekundära variabler var bland andra andelen patienter som fick nya sår under studiens gång (inklusive perioden utan medicinering), tid till fullständig läkning, tid till upphörande av virusutsöndring och tid till avtagande av sårsmärta. Studie 083 visade att famciklovir var lika effektivt som aciklovir mot herpes simplex hos hiv-positiva patienter.

CHMP enades om att indikationen behandling av första och återkommande episoder av genital herpes hos immunkompetenta patienter och behandling av återkommande episoder av genital herpes hos immunkomprometterade patienter stöds av tillgängliga data.

d) SUPPRESSION AV ÅTERKOMMANDE GENITAL HERPES HOS IMMUNKOMPETENTA OCH IMMUNKOMPROMETTERADE VUXNA

Till stöd för den terapeutiska nyttan med famciklovir vid suppressiv behandling av genital herpes presenterades en dosstudie (studie 024) och två pivotala studier (studierna 033 och 049) med immunkompetenta patienter samt en dosstudie (studie 102) med immunkomprometterade patienter. Alla prövningar av suppression av genital herpes var placebokontrollerade. De pivotala studierna 033 och 049 med immunkompetenta patienter var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar. Patienter som uppfyllde lämplighetskraven blev slumpvis indelade att få antingen famciklovir (125 mg tid, 250 mg bid eller 250 mg tid) eller placebo i 52 veckor. Patientpopulationen bestod av patienter som var kandidater för suppressiv behandling. Resultat från studierna 033 och 049 visade på en betydande effekt av famciklovir för suppression av återkommande genital herpes. Studie 024 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning av tid till första recidiv. Resultaten visade att båda bid-behandlingarna (*bis in die*, två gånger dagligen) (125 och 250 bid) var signifikant bättre än placebo. Merparten av de utförda analyserna visade att endast famciklovir 250 mg bid gav signifikant bättre resultat än placebo.

Studie 102 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, cross-overstudie där man undersökte säkerheten och effekten för oralt famciklovir för suppression av symtomatisk och asymtomatisk återkommande genital herpes hos hiv-infekterade patienter. Deltagarna blev slumpvis indelade att få antingen famciklovir 500 mg eller placebo bid i 8 veckor, följt av en 7-dagars läkemedelsfri period och sedan en andra 8-veckorsperiod under vilken patienterna fick den behandling som de inte fått under den första perioden. Primär effektparameter var antalet (procent) dagar med virusutsöndring från anogenitala områden. Viktiga sekundära effektparametrar var antalet (procent) dagar med virusutsöndring från alla områden och antalet (procent) dagar med områdesspecifik virusutsöndring under varje behandlingsperiod.

Alla patienter som påbörjade studiemedicinering under period 1 ingick i ITT-analysen för den perioden. 48 patienter skrevs in och behandlades. Av dessa var det endast 27 som slutförde studien. Sammanlagt 14 patienter avbröt studien under period 1 och 7 patienter avbröt den under period 2. Inga skillnader kunde noteras mellan behandlingsgrupperna beträffande tidpunkten för avbrytande. Studien ansågs ha haft alltför kort varaktighet för att det skulle vara möjligt att göra en tillförlitlig bedömning av den profylaktiska effekten av famciklovir. Det noterades dock att andelen placebomottagare med utsöndring från anogenitala områden under period 1 var cirka 4 gånger högre än för de famciklovirbehandlade patienterna med anogenital utsöndring. Skillnaderna mellan behandlingsgrupperna i fråga om andelen patienter med utsöndring var också statistiskt signifikant under både period 1 och under crossover-analyserna.

CHMP tillstod att ingen jämförande studie med aciklovir hade utförts. Man var dock enig om att tillgängliga data gav stöd för indikationen suppression av återkommande genital herpes hos immunkompetenta och immunkomprometterade vuxna.

Avsnitt 4.2: Dosering och administreringsmetod

HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER HOS IMMUNKOMPETENTA VUXNA

Olika doser och regimer (bid, tid) undersöktes i olika kliniska prövningar. Utifrån tillgängliga data kom CHMP fram till att regimen 500 mg tid (tre gånger dagligen) tycktes vara mer effektiv än regimen 250 mg tid, med avseende på undersökta endpoints. Regimen 750 mg tid uppvisade ingen fördel jämfört med regimen 500 mg tid.

CHMP godkände dosen 500 mg tid under en 7-dagarsperiod för denna indikation.

HERPES ZOSTER HOS IMMUNKOMPROMETTERADE VUXNA

I studie 086 behandlades immunkomprometterade patienter med herpes zoster med famciklovir 500 mg tid under 10 dagar eller med aciklovir 800 mg tid under 10 dagar. Dosregimen famciklovir 500 mg tid valdes ut för att representera den högsta godkända dosen för herpes zoster hos immunkompetenta patienter. Behandlingsperioden 10 dagar valdes ut för att maximera effekten inom denna riskpopulation.

CHMP ansåg att den studie som presenterats till stöd för denna indikation (086) hade flera brister (t.ex. var den primära endpointen ”ny sårbildning under pågående medicinering” av tvivelaktig relevans och studien var inte utformad för jämförelse av sekundära endpoints), men de data som lämnats in visade på en liknande effekt för både famciklovir och aciklovir 5 x 800 mg/dag. Den föreslagna regimen (500 mg bid) överensstämmer också med gällande rekommendationer och med produktresuméerna i de allra flesta medlemsstater.

OFTALMISK ZOSTER HOS *immunkompetenta* VUXNA

I studie 098 visades att dosen famciklovir 500 mg tid inte gav sämre effekt än aciklovir 5 x 800 mg/dag. Man noterade att denna dos också överensstämde med aktuella rekommendationer i litteraturen (*Dworkin RH et al*, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, *Volpi A*. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A). Inga skillnader beträffande dosregim för denna indikation noterades i medlemsstaterna. CHMP konstaterade att studie 098 tycktes vara godtagbar med avseende på både utformning och resultat. Den föreslagna dosen på 500 mg tid famciklovir under 7 dagar kunde godkännas.

GENITAL HERPES

IMMUNKOMPETENTA VUXNA

INITIAL (FÖRSTA) EPISOD

Flera doser undersöktes i pivotala studier (004, 011 och 040). Inga statistiskt signifikanta skillnader kunde observeras mellan samtliga dosgrupper för famciklovir och aciklovir för alla primära effektparametrar i samtliga tre kliniska prövningar. I studie 004 var dosen famciklovir 750 mg tid inte bättre än vare sig dosen 250 mg tid eller dosen 500 mg tid beträffande primära effektendpoints och inkluderades inte i efterföljande studier.

För dosgruppen 125 mg famciklovir tycktes effekten minska för vissa endpoints jämfört med grupperna med högre doser, där effekten var oförändrad under båda prövningarna. Dosen 125 mg famciklovir tycktes också ge sämre effekt än de högre doserna hos primärpatienter som fick nya sår efter att antiviral behandling hade satts in. Eftersom primärpatienter ofta upplever en svårare första episod än patienter med återkommande episoder (*Sacks* 1995) ansåg man att en startdos på 125 mg famciklovir skulle ge sämre effekt än en högre dos. Man noterade inga skillnader i effekt mellan doserna 250 mg och 500 mg famciklovir. Samtliga famciklovirdoser tolererades väl och det rådde inga skillnader mellan de olika doserna beträffande biverkningarnas natur och frekvens. Därför

valdes dosen 250 mg famciklovir som den lägsta effektiva dosen för behandling av en första episod av genital herpes.

EPISODISK BEHANDLING AV ÅTERKOMMANDE HERPES OCH SUPPRESSION AV ÅTERKOMMANDE HERPES

Inga avvikelser observerades vid episodisk behandling i medlemsstaterna och därför ansåg man att 125 mg bid under fem dagar var en lämplig dosering för denna indikation.

När det gäller suppression överensstämmer doseringen 250 mg bid med aktuella riktlinjer. I de två pivotala studierna undersöktes tre olika regimer: 125 mg tid, 250 mg bid och 250 mg tid. Samtliga regimer var bättre än placebo med avseende på två primära endpoints, som ansågs vara relevanta. I studierna 033 och 049 observerades inget dos-responssamband.

CHMP noterade att den rekommenderade dagliga dosen för episodisk behandling av återkommande genital herpes (125 mg bid) hos immunkompetenta patienter är lägre än den rekommenderade dosen för suppression (250 mg bid). De valda doserna för episodisk behandling och suppression av återkommande genital herpes hos immunkompetenta patienter fastställdes i placebokontrollerade replikationsstudier med multipeldosering.

Två studier (035 och 036) presenterades för undersökning av tre doser (125 mg, 250 mg och 500 mg bid under fem dagar) för episodisk behandling av återkommande genital herpes hos immunkompetenta patienter. Samtliga tre doser var signifikant bättre än placebo med avseende på tid till läkning av sår, avtagande av symtom och tid till upphörande av virusutsöndring. Effekten var densamma inom de tre aktiva dosgrupperna. Sammantaget kunde inga skillnader observeras beträffande biverkningarnas natur, frekvens eller svårighetsgrad inom de tre aktiva dosgrupperna eller placebogruppen. Därför konstaterades dosen 125 mg bid vara den lägsta effektiva dosen.

Även dosregimen för suppression av återkommande genital herpes hos immunkompetenta patienter undersöktes i tre studier. I en studie av dosintervall (024) visades att både dosen på 125 mg och den på 250 mg bid var signifikant bättre än placebo. Dosen på 250 mg bid hade dock störst effekt vid suppression i analysen av tid till första kliniskt bekräftande recidiv av genital herpes.

Samtidigt som det tycks paradoxalt att den rekommenderade dosen för suppression av återkommande genital herpes är större än den dos som används för behandling av det aktiva utbrottet vid recidiv, var den primära endpointen tid till kliniskt bekräftat recidiv. För denna endpoint gav dosen 250 mg bid bättre effekt än dosen 125 mg bid.

I de pivotala studierna 033 och 049 utvärderades dosen 250 mg bid tillsammans med doserna 125 mg tid och 250 mg tid. Samtliga dosregimer var effektiva jämfört med placebo och effekten av dem var ungefär densamma med utgångspunkt i tid till första kliniskt bekräftade recidiv och andelen patienter som inte hade några virologiskt bekräftade sår efter 6 månader.

Utifrån resultaten av dessa tre studier valdes dosen 250 mg bid för suppression av genital herpes, eftersom den gav bättre effekt än dosen en gång dagligen och dosen 125 mg bid i studie 024, eftersom dess effekt påvisades i alla tre studierna och eftersom tid-regimerna inte gav någon tydligt bättre effekt än denna dos i studierna 033 och 049.

CHMP konstaterade att tillgängliga data gav stöd för de valda dosernas effekt och säkerhet, både dosen 125 mg bid för behandling av återkommande episoder och dosen 250 mg bid för suppression av genital herpes.

IMMUNKOMPROMETTERADE VUXNA

EPISODISK BEHANDLING AV ÅTERKOMMANDE HERPES

Famvir är indicerat för episodisk behandling av återkommande infektioner med herpes simplex hos hiv-infekterade patienter vars rekommenderade dosregim är 500 mg två gånger dagligen under sju dagar. CHMP godkände därför att indikationen begränsades till återkommande genital herpes hos hiv-infekterade patienter, vilket är i linje med resultaten av den aktuella kliniska studien (083).

En sammanfattning av de kombinerade studierna 102 och 195 visar nyttan med famciklovir för suppression av återkommande HSV hos immunkompetenta patienter och hiv-infekterade patienter. I studie 102 förblev 83 procent av de hiv-infekterade patienterna som fick famciklovir recidivfria jämfört med 42 procent av de patienter som fick placebo. Under de 4 månader som studie 195 pågick

förblev 90 procent av de hiv-infekterade patienterna fria från kliniskt diagnostiserade recidiv. Resultaten av båda studierna motsvarar ungefär de resultat som rapporterades av *Mertz et al.*, 1997, för immunkompetenta patienter i en 4-månadersstudie, där 90 procent av de patienter som fick famciklovir förblev fria från virologiskt bekräftad genital herpes jämfört med 48 procent av de patienter som fick placebo. Både studie 102 och studie 195 var visserligen relativt begränsade med avseende på antalet och omfattningen av patienter som ingick, men resultaten för suppression av viralt recidiv var enhetliga och omfattade patienter med antal CD4+-celler som var både under och över 200 celler/mm³. Den aktiva behandlingsperioden var endast 8 veckor. Studie 195 var okontrollerad men gav ändå visst stöd för en suppressiv effekt, även i fråga om andra endpoints (virologiska/kliniskt recidiv).

Trots att den pivotala studien för denna indikation/grupp (083) hade vissa brister, som sammantaget gör det omöjligt att dra några säkra slutsatser om likvärdig effekt för dosen 500 mg bid famciklovir jämfört med 5 x 400 mg aciklovir, kunde man konstatera att denna regim är godkänd i de flesta EU-medlemsstater. I en artikel av *Strick et al.*, 2006, diskuteras fördelarna med suppressiv respektive episodisk behandling av HSV hos hiv-infekterade patienter. Sammanfattningsvis är famciklovir 500 mg bid en effektiv och säker dos för suppression av återkommande HSV hos hiv-infekterade patienter. CHMP samtyckte därför till tillämpning av dosen 500 mg bid under sju dagar som godkänd dosering för denna indikation.

SUPPRESSION AV ÅTERKOMMANDE HERPES

I somliga riktlinjer rekommenderas regimen 500 mg bid och inga andra regimer har undersökts. I studie 102 jämfördes dosen famciklovir 500 mg bid med placebo. Godkänd daglig dos för antingen episodisk eller suppressiv behandling av återkommande genital herpes hos hiv-infekterade patienter är 500 mg bid. Rekommenderad dos för behandling av hiv-infekterade patienter är större än den som rekommenderas för immunkompetenta patienter. Det beror på att klinisk erfarenhet och forskningspraxis talade för att högre doser av antivirala medel krävs för att ge tillräcklig suppression hos hiv-infekterade patienter. Dessutom visade kliniska prövningar att famciklovir 500 mg bid var effektivt, säkert och tolererades väl inom denna patientgrupp. Därför godkände CHMP denna dosering.

Särskild population

De dosrekommendationer som har föreslagits för patienter med nedsatt njurfunktion med eller utan hemodialys eller nedsatt leverfunktion samt för äldre patienter godkändes av CHMP.

Famvir rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte finns några data om säkerhet och effekt för denna patientpopulation.

Hänsynstaganden beträffande dosen 750 mg

CHMP noterade de rekommenderade doserna för de olika doseringarna enligt ovan. Den högsta dosen som kan administreras utifrån bedömningen av de data som lämnats in är 500 mg famciklovir.

Tabletten med styrkan 750 mg anses därför vara obsolet. CHMP rekommenderar att denna styrka återkallas i de berörda medlemsstaterna. Inom EES är tabletten med styrkan 750 mg för närvarande endast godkänd i Irland, Storbritannien och Spanien.

Avsnitt 4.3: Kontraindikationer

Detta avsnitt har uppdaterats genom att ej undersökta patientpopulationer har tagits bort, eftersom detta bör omnämnas i avsnitt 4.4. Famvir ska inte användas vid överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något av hjälpämnen eller mot penciklovir.

Avsnitt 4.4: Särskilda varningar och försiktighet

Detta avsnitt har uppdaterats så att det omfattar användning inom särskilda populationer, som tidigare ingick i avsnitt 4.3. Dessutom ändrades en varning så att det nu framgår att även om frekvensen av virusutsöndring minskade vid användning av antivirala medel, så finns det fortfarande en teoretisk risk för överföring. Patienter bör därför uppmanas att undvika samlag. En nyligen offentliggjord

publikation av *Money B et al.* ger stöd för att lägga till denna varning, och även CHMP samtyckte till detta.

Avsnitt 4.5: Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har identifierats. Famciklovir omvandlas dock snabbt till penciklovir *in vivo*, som sedan elimineras från plasma främst genom njurutsöndring. Probenecid, som hämmar transporten av organiska syror, och läkemedel som främst elimineras genom aktiv utsöndring från njurkanalerna, kan påverka njurarnas eliminering av penciklovir genom att hämma eller konkurrera om platsen för njurutsöndring. I litteraturen finns belägg för att probenecid påverkar elimineringen av ämnen som är strukturellt besläktade med penciklovir. Därför kan man inte utesluta en eventuell interaktion mellan famciklovir/penciklovir och probenecid. I enlighet med ovan nämnda rapporter antog man att probenecid kan öka AUC-värdet för penciklovir med cirka 50 procent. CHMP enades om att patienter som behandlas med både 500 mg tid och probenecid samtidigt ska kontrolleras för toxicitet. Man ansåg också att en minskning av dosen till 250 mg tid är det bästa alternativet vid betydande toxicitet. Informationen i produktresumén formulerades om så att detta framgår.

Avsnittet uppdaterades också så att det nu innehåller information om interaktion med läkemedel på grund av aldehydoxidas. Omvandlingen *in vivo* av famciklovir till penciklovir sker i två steg: deacetylering av famciklovir till 6-deoxypenciklovir och oxidation av 6-deoxypenciklovir till penciklovir. Deacetyleringen katalyseras med hjälp av enzymet aldehydoxidas. Nyligen publicerades två avhandlingar om hämmande av aldehydoxidas i den mänskliga levern genom undersökningar *in vitro* (*Obach, 2004; Obach et al., 2004*). Dessa studier *in vitro* visade att det ämne som hade kraftigast hämmande effekt var raloxifen.

Avsnitt 4.6: Graviditet och amning

Detta avsnitt uppdaterades i enlighet med informationen i avsnitt 5.3, framför allt med avseende på manlig fertilitet. Resultaten av prövningarna visar inte på någon effekt för mängden eller koncentrationen av sperma, vilket kraftigt talar för att den typ av testikeltoxicitet som har setts hos djur inte var uppenbar hos patienterna. Till skillnad från toxikologiska resultat, enligt vilka famciklovir ledde till en testikeltoxicitet på minst 150 mg/kg hos råttor, möss och hundar, visar dessa kliniska studier tydligt att famciklovir i en terapeutisk dos på 250 mg bid (cirka 6 mg/kg) inte påverkar den mänskliga spermatogenesen eller kvaliteten på sperman. Långtidsbehandling med famciklovir i en dos på 250 mg bid under 52 veckor visade sig dessutom tolereras väl av män med återkommande genital herpes och gav en säkerhetsprofil som var jämförbar med den för placebo. Inga bestående förändringar observerades för flera olika parametrar beträffande sperma efter långtidsbehandling med 250 mg bid famciklovir. Man kan dock inte utesluta att korttidsbehandling med högre doser (t.ex. 500 mg tid) kan påverka den manliga fertiliteten hos människor. Avsnitt 4.6 har uppdaterats i enlighet därmed.

Avsnitt 4.7: Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter som upplever vissa biverkningar bör dock avstå från att framföra fordon och använda maskiner.

Avsnitt 4.8: Biverkningar

I detta avsnitt uppdaterades frekvensen av och förteckningen över biverkningar enligt en integrerad säkerhetsbedömning av de biverkningar som observerats vid kliniska prövningar och uppföljningsstudier.

Avsnitt 5.1: Farmakodynamiska egenskaper

En analys av tillgängliga data om viral resistens mot famciklovir granskades och återgavs i detta avsnitt. Det finns inga bevis för ökad resistens trots den progressiva ökningen av användning av antivirala medel. HSV:s förmåga att ge upphov till en livslång latent infektion bidrar till att förklara

denna observation, tillsammans med det faktum att de allra flesta resistenta HSV-isolat som hittills har studerats har lägre patogenicitet än vilda virus. Detta avsnitt i produktresumén ändrades därför så att det nu återger aktuell kunskap om viral resistens.

Avsnitt 5.2: Farmakokinetiska egenskaper

Detta avsnitt granskades främst med avseende på särskilda populationer, till exempel äldre patienter. Utifrån jämförelser av olika studier visade det sig att det genomsnittliga AUC-värdet för penciklovir var cirka 30 procent högre och njurclearancen för penciklovir var cirka 20 procent lägre efter oral administrering av famciklovir hos äldre frivilliga (65–79 år) jämfört med yngre frivilliga. Denna skillnad kan till viss del bero på skillnader i njurfunktionen mellan de två åldergrupperna. Ingen dosjustering utifrån ålder rekommenderas såvida inte njurfunktionen är nedsatt.

Avsnitt 5.3: Prekliniska säkerhetsuppgifter

Texten om reversibilitet av degenerativt testikulärt epitel uppdaterades. Påståendet att testikelfynd till stor del är reversibla stöds av observationer från studierna av kronisk dostoxicitet. Enligt dessa var testikelfynden till stor del reversibla efter en 12-veckors återhämtningsperiod och delvis reversibla efter kortare återhämtningsperioder.

CHMP ansåg inte att svaret från innehavaren av godkännandet för försäljning var helt tillfredsställande, men samtyckte till förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning om att åta sig att särskilt kontrollera och rapportera avvikelser vid framtida periodiska säkerhetsuppdateringar.

Bipacksedel

Bipacksedeln uppdaterades i enlighet med harmoniseringen av produktresumén.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

Sammanfattningsvis antog CHMP, utifrån bedömningen av förslaget och svaren från innehavaren av godkännandet för försäljning och efter diskussionerna inom kommittén, harmoniserade produktinformationsdokument för de olika presentationerna av Famvir med synonymer, med beaktande av de olika farmaceutiska formerna. Framför allt harmoniserades indikationerna och den rekommenderade doseringen för dessa. Åtagandena från innehavaren av godkännandet för försäljning godkändes. Mot bakgrund av ovanstående information anser CHMP att förhållandet mellan nytta och risk för Famvir är gynnsamt och att de harmoniserade produktinformationsdokumenten ska godkännas.

CHMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Famvir med synonymer (se bilaga I) ska ändras, och att de filmdragerade tabletterna på 750 mg för Famvir med synonymer ska återkallas, med beaktande av följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som har föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning har utvärderats med utgångspunkt i den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 125 mg filmdragerade tabletter

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 250 mg filmdragerade tabletter

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 500 mg filmdragerade tabletter

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Varicella zoster-infektioner (VZV) – herpes zoster

Famvir är indicerat för:

- behandling av herpes zoster och zoster ophthalmicus hos vuxna med normalt immunförsvar (se avsnitt 4.4)
- behandling av herpes zoster hos vuxna med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.4)

Herpes simplex-infektioner (HSV) – genital herpes

Famvir är indicerat för:

- behandling av förstagångsepisod liksom recidiverande episoder av genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar
- behandling av recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar
- suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med såväl normalt immunförsvar som med nedsatt immunförsvar

Inga kliniska studier har genomförts med patienter som är HSV-infekterade och immunförsvagade till följd av andra orsaker än HIV-infektion (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Herpes zoster hos vuxna med normalt immunförsvar

500 mg tre gånger dagligen i sju dagar.

Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter diagnostisering av herpes zoster.

Herpes zoster hos vuxna med nedsatt immunförsvar

500 mg tre gånger dagligen i tio dagar.

Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter diagnostisering av herpes zoster.

Genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar

Förstagångsepisod av genital herpes: 250 mg tre gånger dagligen i fem dagar. Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter diagnostisering av en förstagångsepisod av genital herpes.

Episodisk behandling av recidiverande genital herpes: 125 mg två gånger dagligen i 5 dagar. Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter uppkomst av prodromalsymtom (t ex pirrande eller brännande känsla, klåda, smärta) eller lesioner.

Recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar

Episodisk behandling av recidiverande genital herpes: 500 mg två gånger dagligen i sju dagar. Behandlingen bör påbörjas så snart som möjligt efter uppkomst av prodromalsymtom (t ex pirrande eller brännande känsla, klåda, smärta) eller lesioner.

Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar

250 mg två gånger dagligen. Suppressionsbehandling bör avbrytas efter maximalt 12 månaders kontinuerlig antiviral behandling för bedömning av recidivfrekvens och svårighetsgrad.

Minimiperioden för omprövning av behandlingsbehovet bör innefatta minst två recidiv. Patienter med fortsatt betydande sjukdomsbesvär kan återuppta suppressionsbehandling.

Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar

500 mg två gånger dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom minskad clearance av penciklovir är relaterad till nedsatt njurfunktion, mätt med kreatininclearance, bör särskild uppmärksamhet iakttas beträffande doseringen hos patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringsrekommendationer för vuxna med nedsatt njurfunktion framgår av tabell 1.

Tabell 1 Doseringsrekommendationer för vuxna med nedsatt njurfunktion.

Indikation och grunddosering	Kreatininclearance [ml/min]	Dosjustering
Herpes zoster hos vuxna med normalt immunförsvar		
500 mg tre gånger dagligen i 7 dagar	≥ 60	500 mg tre gånger dagligen i 7 dagar
	40 till 59	500 mg två gånger dagligen i 7 dagar
	20 till 39	500 mg en gång dagligen i 7 dagar
	< 20	250 mg en gång dagligen i 7 dagar
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys i 7 dagar
Herpes zoster hos vuxna med nedsatt immunförsvar		
500 mg tre gånger dagligen i 10 dagar	≥ 60	500 mg tre gånger dagligen i 10 dagar
	40 till 59	500 mg två gånger dagligen i 10 dagar
	20 till 39	500 mg en gång dagligen i 10 dagar
	< 20	250 mg en gång dagligen i 10 dagar
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys i 10 dagar
Genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar – förstagångsepisod av genital herpes		
250 mg tre gånger dagligen i 5 dagar	≥ 40	250 mg tre gånger dagligen i 5 dagar
	20 till 39	250 mg två gånger dagligen i 5 dagar
	< 20	250 mg en gång dagligen i 5 dagar
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys i 5 dagar
Genital herpes hos vuxna med normalt immunförsvar – episodisk behandling av recidiverande genital herpes		
125 mg två gånger dagligen i 5 dagar	≥ 20	125 mg två gånger dagligen i 5 dagar
	< 20	125 mg en gång dagligen i 5 dagar
	Hemodialyspatienter	125 mg efter varje dialys i 5 dagar
Genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar – episodisk behandling av recidiverande genital herpes		
500 mg två gånger dagligen i 7 dagar	≥ 40	500 mg två gånger dagligen i 7 dagar
	20 till 39	500 mg en gång dagligen i 7 dagar
	< 20	250 mg en gång dagligen i 7 dagar
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys i 7 dagar
Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med		

normalt immunförsvar

250 mg två gånger dagligen	≥ 40	250 mg två gånger dagligen
	20 till 39	125 mg två gånger dagligen
	< 20	125 mg en gång dagligen
	Hemodialyspatienter	125 mg efter varje dialys

Suppression av recidiverande genital herpes hos vuxna med nedsatt immunförsvar

500 mg två gånger dagligen	≥ 40	500 mg två gånger dagligen
	20 till 39	500 mg en gång dagligen
	< 20	250 mg en gång dagligen
	Hemodialyspatienter	250 mg efter varje dialys

Hemodialyspatienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom 4 timmars hemodialys gav upp till 75% minskad plasmakoncentration av penciklovir ska famciklovir ges omedelbart efter dialys. Rekommenderad dosering för hemodialyspatienter framgår av tabell 1.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering. Data saknas för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering krävs ej såvida inte njurfunktionen är nedsatt.

Barn och ungdomar

Famvir rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder, eftersom data avseende säkerhet och effekt saknas.

Administreringssätt

Famvir kan intas oberoende av måltid (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
Överkänslighet mot penciklovir.

4.4 Varningar och försiktighetPatienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion krävs dosjustering (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Famciklovir har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Omvandlingen av famciklovir till dess aktiva metabolit penciklovir kan vara nedsatt hos dessa patienter, vilket kan leda till lägre plasmakoncentration av penciklovir och därmed minskad effekt av famciklovir.

Zoster-behandling

Klinisk respons bör monitoreras noggrant, särskilt hos patienter med nedsatt immunförsvar. Intravenös antiviral behandling bör övervägas när oral terapi inte anses ge tillfredställande effekt.

Patienter med komplicerad herpes zoster, dvs de med visceralt engagemang, spridd zoster, motoriska neuropatier, encefalit och cerebrovasculära komplikationer bör ges intravenös antiviral behandling.

Dessutom bör patienter med nedsatt immunförsvar som har zoster ophthalmicus eller de med stor risk för spridning av sjukdomen och patienter med engagemang av visceral organ ges intravenös antiviral behandling.

Överföring av genital herpes

Patienterna ska rådas att undvika samlag vid symptom även om den antivirala behandlingen har påbörjats. Under suppressiv behandling med antivirala medel är virusspridningen signifikant minskad, men överföring är fortfarande möjlig. Utöver behandling med Famvir rekommenderas patienter därför att skydda sig vid samlag.

Övrigt

Patienter med något av följande ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels påverkan på famciklovir

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har identifierats.

Samtidig behandling med probenecid kan leda till ökad plasmakoncentration av penciklovir, den aktiva metaboliten av famciklovir, på grund av konkurrerande eliminationsväg.

Patienter som får 500 mg famciklovir tre gånger dagligen och som samtidigt får probenecid, ska därför följas noggrant med avseende på toxicitet. Om patienten upplever svår yrsel, somnolens, förvirring eller annan påverkan på det centrala nervsystemet, kan en dosreduktion till 250 mg famciklovir tre gånger dagligen övervägas.

Famciklovir behöver aldehydoxidas för omvandling till dess aktiva metabolit, penciklovir. Raloxifen har visats vara en potent hämmare av detta enzym *in vitro*. Samtidig administrering av raloxifen kan påverka bildningen av penciklovir och därmed effekten av famciklovir. När raloxifen ges samtidigt med famciklovir ska den kliniska effekten av den antivirala terapin följas noggrant.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data (mindre än 300 graviditetsutfall) från användning av famciklovir hos gravida kvinnor. I kumulativa analyser, baserade på denna begränsade information, av både prospektiva och retrospektiva graviditetsrapporter sågs inga belägg för att läkemedlet orsakar några specifika fosterskador eller medfödda missbildningar. Djurstudier har inte visat några embryotoxiska eller teratogena effekter av famciklovir eller penciklovir (den aktiva metaboliten av famciklovir). Famciklovir ska endast användas under graviditet då behandlingens potentiella fördelar bedöms överväga eventuella risker.

Amning

Det är inte känt om famciklovir utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat att penciklovir utsöndras i bröstmjolk. Om kvinnans hälsotillstånd nödvändiggör famciklovirbehandling kan avbrytande av amningen övervägas.

Fertilitet

Kliniska data tyder inte på att famciklovir påverkar den manliga fertiliteten vid långtidsbehandling med orala doser på 250 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter som upplever yrsel, trötthet, förvirring eller annan påverkan på det centrala nervsystemet vid användning av Famvir ska dock avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier rapporterades huvudvärk och illamående. Dessa var i allmänhet milda till måttliga och förekom med samma incidens hos patienter som erhöll placebo. Alla övriga biverkningar har tillkommit efter att läkemedlet godkänts för försäljning.

Totalt 1 587 patienter erhöll famciklovirbehandling i rekommenderade doser i studier med placebokontroll (n=657) respektive aktiv kontroll (n=930). Dessa kliniska studier utvärderades retrospektivt för att beräkna frekvensen av alla biverkningar som anges nedan. För biverkningar som inte observerades i dessa studier, förväntas inte den övre gränsen av det 95-procentiga konfidensintervallet överstiga 3/X (baserat på "rule of three"), där X representerar det totala antalet (n=1 587).

Biverkningarna (tabell 2) presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 2 Biverkningar

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Trombocytopeni.
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	Förvirring.
Sällsynta:	Hallucinationer.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Vanliga:	Yrsel, somnolens.
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, kräkningar.
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Patologiska levervärden.
Sällsynta:	Kolestatisk ikterus.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Utslag, pruritus.
Mindre vanliga:	Urtikaria, allvarliga hudreaktioner * (t ex erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys).

*Har aldrig rapporterats i kliniska studier; frekvensen baseras på "rule of three"

Generellt var biverkningarna i kliniska studier på patienter med nedsatt immunförsvar jämförbara med de som rapporterats från populationen med normalt immunförsvar. Illamående, kräkningar och patologiska levervärden rapporterades mer frekvent, särskilt vid högre doser.

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering med famciklovir är begränsad. I händelse av överdosering ges lämplig understödjande och symtomatisk behandling. Akut njursvikt har rapporterats hos patienter med befintlig njursjukdom då dosen av famciklovir inte reducerats med hänsyn till patientens grad av njurfunktionsnedsättning. Penciklovir är dialyserbart: plasmakoncentrationen minskar med ca 75% efter 4 timmars hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nukleosider och nukleotider utom omvända transkriptashämmare, ATC-kod J05AB09

Verkningsmekanism

Famciklovir är en oral prodrug till penciklovir. Famciklovir omvandlas snabbt *in vivo* till penciklovir, som *in vitro* har aktivitet mot herpes simplex virusen (HSV typ 1 och 2), varicella zoster virus, Epstein-Barr virus och cytomegalovirus.

Den antivirala effekten av oralt administrerad famciklovir har visats i ett flertal djurmodeller: denna effekt beror på omvandling till penciklovir *in vivo*. I virusinfekterade celler fosforilerar det virala tymidinkinaset (TK) penciklovir till ett monofosfat som i sin tur omvandlas till penciklovirtrifosfat via cellulärt kinas. Detta trifosfat kvarstår i mer än 12 timmar i infekterade celler och hämmar förlängningen av den virala DNA-spiralen genom att konkurrera med deoxyguanosintrifosfats inkorporering i växande viralt DNA och därigenom stoppa virusreplikeringen av viralt DNA. I oinfekterade celler som exponerats för penciklovir är koncentrationen av trifosfatet knappt påvisbar. Därför är sannolikheten för toxiska effekter på mammala värdceller låg och det är därför osannolikt att oinfekterade celler påverkas av penciklovir vid terapeutiska koncentrationer.

Resistens

Liksom för aciklovir är den vanligaste formen av resistens som påträffats hos olika HSV-stammar defekt produktion av tymidinkinas (TK)-enzym. Sådana stammar med defekta TK-strängar kan vanligtvis förväntas vara korsresistenta mot både penciklovir och aciklovir.

Resultat från 11 globala kliniska studier med penciklovir (topikal eller intravenös beredning) eller famciklovir på patienter med normalt eller nedsatt immunförsvar, inkluderande studier med upp till 12 månaders behandling med famciklovir, visade sammantaget en låg frekvens av penciklovirresistenta isolat: 0,2% (2/913) hos patienter med normalt immunförsvar och 2,1% (6/288) hos patienter med nedsatt immunförsvar. De resistenta isolaten upptäcktes vanligen i början av behandlingen eller i en placebogrupp. Resistens förekom, under eller efter behandling med famciklovir eller penciklovir, enbart hos två patienter med nedsatt immunförsvar.

Klinisk effekt

Placebokontrollerade studier och studier med aktiv kontroll på patienter med komplikationsfri herpes zoster, både med nedsatt och normalt immunförsvar, visade att famciklovir var effektivt vad gäller utläkning av lesioner. I en klinisk studie med aktiv kontroll visades att famciklovir var effektiv vid behandling av zoster ophthalmicus hos patienter med normalt immunförsvar.

Att famciklovir har effekt på patienter med normalt immunförsvar med förstagångsepisod av genital herpes visades i tre studier med aktiv kontroll. Två placebokontrollerade studier på patienter med normalt immunförsvar och en studie med aktiv kontroll på HIV-infekterade patienter med recidiverande genital herpes visade att famciklovir var effektiv.

Två placebokontrollerade 12-månadersstudier på patienter med normalt immunförsvar och recidiverande genital herpes visade att patienter som behandlades med famciklovir fick signifikant färre antal recidiv jämfört med placebobehandlade patienter. Placebokontrollerade och okontrollerade studier med upp till 16 veckors behandlingstid visade att famciklovir var effektivt vad gäller suppression av recidiverande genital herpes hos HIV-infekterade patienter. Den placebokontrollerade studien visade att famciklovir signifikant minskade antalet dagar med både symtomatisk och asymtomatisk HSV-spridning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänt

Absorption

Famciklovir är en oral prodrug till den antiviralt aktiva substansen penciklovir. Efter oral administrering absorberas och omvandlas famciklovir snabbt och i hög grad till penciklovir. Biotillgängligheten av penciklovir efter oral tillförsel av famciklovir var 77%. Vid administrering av famciklovir 125 mg, 250 mg eller 500 mg uppnås maximal plasmakoncentration (medelvärde 0,8 mikrogram/ml, 1,6 mikrogram/ml respektive 3,3 mikrogram/ml) efter ca 45 min.

Plasmakoncentrationen mätt över tiden är därför densamma för penciklovir efter engångsdos som vid upprepad dosering 2 eller 3 gånger dagligen, vilket inte tyder på ackumulering vid upprepad dosering av famciklovir.

Den systemiska biotillgängligheten (AUC) av penciklovir från oralt famciklovir påverkas inte av föda.

Distribution

Penciklovir och 6-deoxiprekursorerna binds i liten utsträckning (< 20%) till plasmaproteiner.

Metabolism och elimination

Famciklovir elimineras huvudsakligen som penciklovir och dess 6-deoxiprekursorer, vilka utsöndras i urinen. Famciklovir i oförändrad form har ej påvisats i urinen. Tubulär sekretion bidrar till den renala eliminationen av penciklovir.

Den terminala halveringstiden av penciklovir i plasma, både efter engångsdosering och upprepad dosering av famciklovir, var cirka 2 timmar.

Data från kliniska studier har inte påvisat induktion av cytokrom P450-enzymerna eller hämning av CYP3A4.

Särskilda patientgrupper

Patienter med herpes zoster-infektion

Okomplicerad herpes zoster-infektion förändrar inte farmakokinetiken av penciklovir i någon större utsträckning, mätt efter oral administrering av famciklovir. Den terminala halveringstiden i plasma av penciklovir hos patienter med herpes zoster var 2,8 timmar respektive 2,7 timmar efter en engångsdos och efter upprepad dosering av famciklovir.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Mätbar plasmaclearance, njurclearance och hastighetskonstanten för elimination i plasma av penciklovir minskade linjärt med nedsättningen av njurfunktionen, både efter engångsdosering och upprepad dosering. Dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Mild eller måttligt nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på graden av biotillgänglighet av penciklovir efter oral administrering av famciklovir. Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Farmakokinetiken av penciklovir har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Omvandlingen av famciklovir till den aktiva metaboliten penciklovir kan vara nedsatt hos dessa patienter, vilket kan leda till lägre plasmakoncentrationer av penciklovir och därmed risk för minskad effekt av famciklovir.

Äldre (≥ 65 år)

Baserat på jämförelser mellan studier var medelvärdet för AUC för penciklovir ca 30% högre och njurclearance för penciklovir ca 20% lägre hos äldre frivilliga försökspersoner (65-79 år), jämfört med yngre frivilliga efter oral administrering av famciklovir. Delvis kan dessa skillnader bero på skillnader

i njurfunktion mellan dessa två åldersgrupper. Ingen dosjustering baserad på ålder rekommenderas, såvida inte njurfunktionen är nedsatt (se avsnitt 4.2).

Kön

Små skillnader i njurclearance av penciklovir mellan kvinnor och män har rapporterats och kan hänföras till könsskillnader i njurfunktion. Ingen dosjustering baserad på kön rekommenderas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Farmakologiska säkerhetsstudier och toxicitetsstudier med upprepad dosering visar inga särskilda risker för människa.

Gentoxicitet

I ett omfattande program av *in vivo*- och *in vitro*-tester, utformat för att upptäcka genmutation, kromosomskada och reparabel DNA-skada visades att famciklovir inte var gentoxiskt. Penciklovir har i likhet med andra substanser i denna grupp visats kunna orsaka kromosomskador, men inducerade inte genmutationer i bakteriella- eller mammala cellsystem, ej heller fanns bevis för ökad DNA-reparation *in vitro*.

Karcinogenicitet

Vid höga doser till hanrättor ökade incidensen av bröstadenokarcinom, vilket är en vanlig tumör hos den art av rättor som används i karcinogenicitetsstudier. Ingen effekt sågs på incidensen för neoplasier hos hanrättor eller hos möss av båda könen.

Reproduktionstoxicitet

Nedsatt fertilitet (inklusive histopatologiska förändringar i testiklarna, förändrad spermiemorfologi, reducerad spermiekoncentration och -motilitet samt minskad fertilitet) observerades hos hanrättor som fick 500 mg/kg/dygn. Dessutom noterades degenerativa förändringar i testikelepitelet i allmänna toxicitetsstudier. Dessa fynd var reversibla och har också observerats för andra substanser i denna klass. Djurstudier har inte uppvisat någon negativ effekt på fertiliteten hos honor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 125 mg filmdragerade tabletter

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 250 mg filmdragerade tabletter

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 500 mg filmdragerade tabletter

[Se bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

famciklovir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

[Kompletteras nationellt]

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 125 mg filmdragerade tabletter

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 250 mg filmdragerade tabletter

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 500 mg filmdragerade tabletter

[Se bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

famciklovir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 125 mg filmdragerade tabletter

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 250 mg filmdragerade tabletter

Famvir och associerade namn (se bilaga I), 500 mg filmdragerade tabletter

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

famciklovir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Famvir är och vad det används för
2. Innan du tar Famvir
3. Hur du tar Famvir
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Famvir ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD FAMVIR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Famvir är ett antiviralt läkemedel, som förhindrar att viruset som orsakar infektionen förökar sig. Eftersom viruset förökar sig mycket tidigt under infektionen, så får du bäst nytta av behandlingen om du tar Famvir så snart som möjligt efter första tecken på symtom.

Famvir används för behandling av två typer av virussjukdomar hos vuxna:

- Bältros (herpes zoster), en virusinfektion som orsakas av ett virus som kallas varicella zoster (samma virus som orsakar vattkoppor). Famvir hindrar viruset att sprida sig i kroppen så att tillfrisknandet sker snabbare.
- Famvir används också för behandling av herpesinfektion i området runt ögat eller i själva ögat (zoster ophthalmicus).
- Genital herpes, en virusinfektion orsakad av herpes-simplexvirus typ 1 och 2, som vanligen sprids via sexuell kontakt. Det orsakar blåsor och en brännande känsla eller klåda runt könsorganen, vilket kan vara smärtsamt. Famvir används för behandling av genital herpes hos vuxna. Personer som ofta har episoder med genital herpes kan också använda Famvir för att förebygga dessa utbrott.

2. INNAN DU TAR FAMVIR

Ta inte Famvir

- om du är allergisk (överkänslig) mot famciklovir, mot något av övriga innehållsämnen i Famvir i avsnitt 6 eller mot penciklovir (en aktiv metabolit till famciklovir och en aktiv substans i vissa andra läkemedel).

Om du tror att du är allergisk, **rådfråga din läkare.**

Var särskilt försiktig med Famvir

- om du har (eller tidigare har haft) njurproblem. Läkaren kan eventuellt ge en lägre dos av Famvir.

- om du har nedsatt immunförsvar
- om du har leverproblem.

Om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare innan du tar Famvir.

Barn och ungdomar (under 18 år)

Famvir rekommenderas inte till barn och ungdomar.

Hur du förhindrar spridning av genital herpes till andra

Även om du tar Famvir för att behandla eller förebygga genital herpes eller om du tidigare har haft genital herpes rekommenderas säker sex, vilket inkluderar användning av kondom. Detta är viktigt för att undvika att du överför infektionen till andra. Du bör inte ha sex om du har sår eller blåsor på könsorganen.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även naturläkemedel eller receptfria sådana.

Det är särskilt viktigt att du informerar läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- raloxifen (används för att förebygga och behandla osteoporos).
- probenecid (används för att behandla höga urinsyranivåer i blodet vid gikt och för att höja penicillin-nivåerna i blodet), eller något annat läkemedel som kan påverka njurarna.

Intag av Famvir med mat och dryck

Du kan ta Famvir med eller utan mat.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Om du är gravid eller tror att du är gravid, informera din läkare. Famvir ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Läkaren kommer att diskutera eventuella risker med att ta Famvir under graviditet.

Om du ammar, informera din läkare. Famvir ska inte användas under amning om det inte är absolut nödvändigt. Läkaren kommer att diskutera eventuella risker med att ta Famvir under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Famvir kan orsaka yrsel, dåsighet eller förvirring. Om du får något av dessa symtom då du tar Famvir, **ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.**

Viktig information om något(ra) innehållsämne(n) i Famvir

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin. Famvir 125 mg, 250 mg och 500 mg (landsspecifikt) tabletter innehåller laktos.

3. HUR DU TAR FAMVIR

Ta alltid Famvir enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Dosering och behandlingstid beror på vilken typ av virusinfektion du har – se nedan. Dosen bestäms av läkare och avpassas för dig.
- För bästa resultat, påbörja medicineringen så snabbt som möjligt efter första tecken på symtom.
- Om du har symtom på genital herpes, avstå från sexuell kontakt. Detta gäller även om du påbörjat behandling med Famvir, eftersom du kan överföra herpesinfektionen till din partner.
- Om du har eller har haft njurproblem kan läkaren ordinera en lägre dos av Famvir.

Dosering vid bältros

Om du har normalt immunförsvar är rekommenderad dosering:

- en tablett om 500 mg tre gånger dagligen i sju dagar

Om du har nedsatt immunförsvar är rekommenderad dosering:

- en tablett om 500 mg tre gånger dagligen i tio dagar.

Dosering vid genital herpes

Dosen beror på kroppens immunstatus och i vilket stadium infektionen är.

Om du har normalt immunförsvar rekommenderas följande dosering:

Vid *första episoden* är doseringen:

- en tablett om 250 mg tre gånger dagligen i fem dagar.

För *behandling av återkommande episoder* är doseringen:

- en tablett om 125 mg två gånger dagligen i fem dagar.

För att *förhindra återkommande episoder* är doseringen:

- en tablett om 250 mg två gånger dagligen.

Din läkare avgör under hur lång tid du behöver ta tablettarna.

Om du har nedsatt immunförsvar rekommenderas följande dosering:

För *behandling av pågående episod* är doseringen:

- en tablett om 500 mg två gånger dagligen i sju dagar.

För att *förhindra återkommande episoder* är doseringen:

- en tablett om 500 mg två gånger dagligen.

Din läkare avgör under hur lång tid du behöver ta tablettarna.

Om du har tagit för stor mängd av Famvir

Om du har tagit fler tabletter än du har blivit ordinerad eller om någon annan har tagit din medicin av misstag, kontakta läkare eller sjukhus omedelbart för rådgivning. Visa förpackningen.

För stor mängd Famvir kan leda till påverkan på njurarna. Om inte dosen sänks hos personer som redan har njurproblem, kan det i sällsynta fall leda till njursvikt.

Om du har glömt att ta Famvir

Om du har glömt att ta en dos av Famvir, ta den så snart du kommer ihåg. Ta nästa dos enligt doseringsanvisningen. Ta inte två doser inom ett tidsintervall som är mindre än 1 timme. I sådant fall bör du hoppa över den missade dosen. Ta dessutom inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Famvir orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna orsakade av Famvir är oftast milda till måttliga i intensitet.

Frekvensen av möjliga biverkningar anges nedan och definieras enligt följande:

- mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 användare av 10)
- vanliga (förekommer hos 1 till 10 användare av 100)
- mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 användare av 1 000)
- sällsynta (förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000)
- mycket sällsynta (förekommer hos färre än 1 användare av 10 000)

Allvarliga biverkningar av Famvir:

- **Svåra blåsor** på huden eller på slemhinnorna på läppar, i ögon, mun, näsa eller på könsorgan (detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk hudreaktion, för frekvens se nedan).
- **Oförklarliga blåmärken**, röda eller lilafärgade fläckar på huden eller **näsblödningar** (detta kan vara tecken på minskat antal blodplättar, för frekvens se nedan).

Kontakta omedelbart läkare eller uppsök akutmottagningen på närmaste sjukhus om något av ovanstående inträffar.

Mycket vanliga biverkningar

- huvudvärk.

Vanliga biverkningar

- illamående
- kräkningar
- yrsel
- dåsighet
- utslag
- klåda
- påverkat levervärde

Mindre vanliga biverkningar

- förvirring
- allvarliga hudreaktioner

Sällsynta biverkningar

- hallucinationer (se eller höra saker som egentligen inte finns)
- gulfärgning av huden och/eller ögonen.
- minskat antal blodplättar

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR FAMVIR SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- [Kompletteras nationellt]
- Använd inte Famvir om du ser att förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulation.
- Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filmdragerade tabletter

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]