

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) TITULAR(ES) DA(S)  
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b><u>Estado-Membro</u></b> EU/EEE	<b><u>Titular da Autorização de</u></b> <b><u>Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Áustria	Famvir 125 mg – Filmtabletten	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Áustria	Famvir 250 mg – Filmtabletten	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1235 Wien Áustria	Famvir 500 mg – Filmtabletten	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Chipre	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dinamarca	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dinamarca	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b> EU/EEE	<b><u>Titular da Autorização de</u></b> <b><u>Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de</u></b> <b><u>administração</u></b>
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlândia	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlândia	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finlândia	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Finlândia	Oravir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 - 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Oravir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Alemanha	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Alemanha	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nürnberg Alemanha	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b> EU/EEE	<b><u>Titular da Autorização de</u></b> <b><u>Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de</u></b> <b><u>administração</u></b>
Alemanha	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Alemanha	Famciclovir- Sandoz 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Alemanha	Famciclovir- Sandoz 500 mg Filmtabletten	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Alemanha	Famciclovir-SB 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Grünwalder Gesundheitsprodukte GmbH Ruhlandstr. 5 83646 Bad Tölz Alemanha	Famciclovir-SB Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grécia	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grécia	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12th Km National Road No. 1 GR-144 51 Metamorphosis Grécia	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b> EU/EEE	<b><u>Titular da Autorização de</u></b> <b><u>Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de</u></b> <b><u>administração</u></b>
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungria	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungria	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dinamarca	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 2100 Kopenhagen Ø Dinamarca	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u> EU/EEE	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	750 mg	Comprimido revestido por película	Voa oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itália	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itália	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itália	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itália	Famciclovir Sandoz	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b> EU/EEE	<b>Titular da Autorização de</b> <b>Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de</b> <b>administração</b>
Itália	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itália	Famciclovir Sandoz	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália	Sandoz S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio Itália	Famciclovir Sandoz	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Famvir 125 mg Filmtabletten	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Famvir 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Famvir Zoster 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u> EU/EEE	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de</u> <u>administração</u>
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Países Baixos	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Países Baixos	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. P.O. Box 241 6800 LZ Arnhem Países Baixos	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espanha	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espanha	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espanha	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes 764.E-08013 Barcelona Espanha	Famvir	750 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suécia	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b><u>Estado-Membro</u></b> EU/EEE	<b><u>Titular da Autorização de</u></b> <b><u>Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de</u></b> <b><u>administração</u></b>
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suécia	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suécia	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	125 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Famvir	750 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO  
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO  
INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE FAMVIR E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O Famvir (famciclovir) foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos RCM, tendo sido iniciado um procedimento de consulta com o objectivo de resolver divergências e harmonizar os RCM autorizados a nível nacional na Europa. O âmbito do procedimento de consulta incluiu todas as posologias (125 mg, 250 mg, 500 mg e 750 mg) e licenças.

O famciclovir é o pró-fármaco oral do antivírico análogo nucleosido penciclovir, com actividade contra os vírus herpes simplex tipos 1 (VHS-1) e 2 (VHS-2) e vírus varicella zoster (VVZ).

Após a administração oral, o famciclovir passa por um metabolismo extenso de primeira passagem para ser transformado em penciclovir. A biodisponibilidade absoluta do penciclovir após a administração do famciclovir corresponde a 77 %.

Nas células infectadas, o penciclovir é rapidamente convertido via timidina cinase viral em monofosfato de penciclovir que, por sua vez, é convertido em trifosfato de penciclovir pelas cinases celulares. O trifosfato de penciclovir assemelha-se ao trifosfato de desoxiguanosina (dGTP), um componente do ADN. A polimerase do ADN viral incorpora por engano o análogo nucleosido, trifosfato de penciclovir, na cadeia de ADN viral em crescimento, em vez do dGTP, o que resulta na terminação da cadeia de ADN viral e suspensão da replicação viral. Assim, o penciclovir é virustático. O penciclovir alcança a sua concentração plasmática máxima no espaço de 1 hora após a administração.

#### Secção 4.1 Indicação terapêutica

Foram identificadas diversas indicações para o Famvir nos RCM de diferentes Estados-Membros.

Depois de avaliar os dados disponíveis e os conhecimentos científicos actuais, o CHMP considerou as seguintes como indicações harmonizadas:

#### Infecções pelo vírus varicella zoster (VVZ) – herpes zoster

O Famvir está indicado para

- o tratamento do herpes **zoster** e zoster **oftálmico** em adultos **imunocompetentes** (ver secção 4.4)
- o tratamento do herpes zoster em adultos **imunocomprometidos** (ver secção 4.4)

#### Infecções pelo vírus herpes simplex (VHS) – herpes genital

O Famvir está indicado para

- o tratamento dos **primeiros episódios e episódios recorrentes** do herpes genital em adultos **imunocompetentes**
- o tratamento dos episódios **recorrentes** do herpes genital em adultos **imunocomprometidos**
- a supressão do herpes genital **recorrente** em adultos **imunocompetentes e imunocomprometidos**

Não foram realizados estudos clínicos em doentes infectados pelo VHS que estivessem imunocomprometidos por outras causas que não a infecção pelo VIH<sup>1</sup> (ver secção 5.1).

Segue-se uma apresentação das discussões levadas a cabo relativamente a cada indicação.

#### a) HERPES ZOSTER EM ADULTOS IMUNOCOMPETENTES E IMUNOCOMPROMETIDOS

Os estudos principais 007 e 008 formaram a base dos dossiers de registo inicial. O estudo 007 foi um estudo com distribuição aleatória, em dupla ocultação, com dupla simulação, controlado por substância activa. O estudo 008 foi um estudo com distribuição aleatória, dupla ocultação e controlado por placebo. Foram incluídos em ambos os estudos doentes imunocompetentes com herpes zoster sem complicações. O parâmetro de avaliação final primário de eficácia nos dois estudos foi o

---

<sup>1</sup> VIH: vírus da imunodeficiência humana

tempo até à formação completa de crosta nas lesões na região dermatomal primariamente afectada na população ITT (*intent-to-treat* - intenção de tratar). Os parâmetros de avaliação final secundários incluíram o tempo até à perda de cada uma das vesículas, úlceras e crostas; a duração da libertação viral; o tempo até à perda de dor aguda e a duração da nevralgia pós-herpética (NPH).

O estudo 008 demonstrou a existência de diferenças estatisticamente significativas entre o famciclovir 750 mg tid (*ter in die*, três vezes por dia) e o placebo em termos do parâmetro de avaliação final primário, bem como de vários parâmetros de avaliação final secundários. No entanto, a escolha do placebo como medicamento de comparação foi considerada duvidosa, dada a opção de tratamento activo disponível, o aciclovir. O CHMP concordou que o famciclovir resultou numa redução significativa do tempo até à resolução dos sinais cutâneos do herpes zoster. No tratamento agudo do herpes zoster, o famciclovir 750 mg tid resultou num período de tempo mais curto até à formação completa de crosta, em comparação com placebo, e tanto a posologia de 750 mg, como a de 500 mg tid resultaram num encurtamento do tempo até à perda das vesículas e do tempo até à perda das úlceras. A concepção do estudo 007 foi considerada como tendo algumas deficiências. Não foi demonstrada superioridade para as principais medidas de resultados e não foi possível chegar a conclusões a partir de resultados não estatisticamente diferentes relativos à não inferioridade. Contudo, considerou-se que os dados poderiam servir de fundamento.

O estudo 086 foi um estudo multicêntrico, com distribuição aleatória, dupla ocultação, duplo placebo e controlado por substância activa. Foram inscritos doentes que fossem imunocomprometidos após transplante de medula óssea ou órgão sólido ou realização de tratamento oncológico e que sofressem de herpes zoster sem complicações.

O parâmetro primário de eficácia foi a percentagem de doentes com lesões novas enquanto tomavam a medicação do estudo. Os parâmetros secundários de eficácia incluíram o tempo até à formação completa de crosta nas lesões, o tempo até à cicatrização completa e as avaliações da dor e disseminação. O famciclovir foi eficaz no tratamento do herpes zoster em doentes imunocomprometidos. Foi equivalente ao aciclovir na prevenção da formação de novas lesões e não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento, a nível de qualquer um dos parâmetros de eficácia. Além disso, a frequência de administração reduzida do famciclovir assegurou uma maior aceitação por parte do doente. Contudo, constatou-se que, apesar de os resultados dos parâmetros de avaliação final secundários não apontarem para qualquer diferença, o estudo não tinha potência suficiente para demonstrar não inferioridade.

Com base nos dados disponíveis, o CHMP concordou que a indicação tratamento do herpes zoster em doentes imunocompetentes e imunocomprometidos era recomendada.

#### b) ZOSTER OFTÁLMICO EM ADULTOS IMUNOCOMPETENTES

O estudo 098 foi um estudo multicêntrico, com distribuição aleatória, em dupla ocultação e com dupla simulação, que comparou famciclovir 500 mg tid com aciclovir 800 mg 5 vezes por dia. Foram incluídos doentes com herpes zoster localizado que envolvia o ramo oftálmico do nervo trigémeo. O parâmetro de avaliação final primário de eficácia foi a percentagem de doentes com uma manifestação ocular durante o estudo (fase de tratamento de 7 dias e período de seguimento de 6 meses).

A percentagem de doentes com uma manifestação ocular durante o estudo foi semelhante nos doentes que receberam famciclovir e aciclovir. Também a percentagem de doentes com manifestações oculares graves foi semelhante em ambos os grupos de tratamento. A percentagem de doentes com perda da acuidade visual durante o estudo foi duas vezes mais elevada nos doentes tratados com aciclovir do que nos doentes que receberam famciclovir. Quanto aos parâmetros de avaliação final de eficácia primários e secundários, não se registaram diferenças significativas.

O CHMP concordou que os tratamentos activos levaram a uma diminuição da taxa de complicações do zoster oftálmico, cuja dimensão permanece, no entanto, discutível. Nessa altura, os benefícios clínicos do tratamento com o aciclovir tinham sido devidamente estabelecidos e o aciclovir era o padrão de cuidados para minimizar as complicações oculares associadas ao zoster oftálmico. Por conseguinte, não foi incluído um braço de placebo, o que reduz os comentários que se possam fazer acerca da eficácia absoluta dos agentes antivíricos na prevenção das complicações oculares neste estudo. Não obstante, em comparação com relatos da literatura referentes a doentes não tratados ou tratados com placebo, o famciclovir pareceu reduzir manifestações oculares importantes.

O CHMP concordou que a indicação tratamento do zoster oftálmico em doentes imunocompetentes foi fundamentada pelos dados disponíveis.

c) HERPES GENITAL, PRIMEIRO EPISÓDIO E EPISÓDIOS RECORRENTES EM ADULTOS IMUNOCOMPETENTES E EPISÓDIOS RECORRENTES EM ADULTOS IMUNOCOMPROMETIDOS

Os estudos 004, 011 e 040 foram estudos com distribuição aleatória e multicêntricos. O aciclovir foi utilizado como medicamento de comparação e o parâmetro de avaliação final primário foi o tempo até à cessação da libertação viral. Os estudos 035 e 036 foram ensaios multicêntricos com distribuição aleatória, dupla ocultação, controlados por placebo, concebidos para comparar a eficácia e segurança de 3 doses de famciclovir (125 mg, 250 mg, 500 mg) com as do placebo, no tratamento agudo de um episódio recorrente de herpes genital. Os doentes tinham de ter lesões na área genital. Estes estudos vieram demonstrar que o famciclovir foi significativamente melhor do que o placebo no tratamento do herpes genital recorrente. Contudo, a selecção dos controlos de placebo em ambos os estudos foi considerada questionável. Os estudos principais foram realizados com diferentes braços de dosagem do famciclovir.

O estudo 083 foi apresentado para demonstrar a eficácia em doentes imunocomprometidos com infecções pelo vírus herpes simplex. Tratou-se de um estudo multicêntrico com distribuição aleatória, controlado por aciclovir, em dupla ocultação, com dupla simulação, do famciclovir *versus* aciclovir no tratamento episódico iniciado na clínica de infecções muco-cutâneas recorrentes pelo vírus herpes simplex em doentes infectados pelo VIH. Quanto ao parâmetro primário de eficácia, utilizaram-se intervalos de confiança relativos à diferença a nível de percentagens (famciclovir menos aciclovir) para avaliar os efeitos do tratamento. O famciclovir era considerado equivalente ao aciclovir se o limite superior do intervalo de confiança de 95 % bilateral fosse inferior a 15 %. As variáveis secundárias incluíram a percentagem de doentes que desenvolveram novas lesões durante o período do estudo (incluindo o tempo sem a medicação do estudo), tempo até à cicatrização completa, tempo até à cessação da libertação viral e tempo até à perda de dor na lesão. O estudo 083 veio demonstrar que o famciclovir foi tão eficaz quanto o aciclovir contra o herpes simplex nos doentes positivos para o VIH.

O CHMP concordou que a indicação tratamento do primeiro episódio e dos episódios recorrentes do herpes genital em doentes imunocompetentes e tratamento dos episódios recorrentes do herpes genital em doentes imunocomprometidos foi fundamentada pelos dados disponíveis.

d) SUPRESSÃO DO HERPES GENITAL RECORRENTE EM ADULTOS IMUNOCOMPETENTES E IMUNOCOMPROMETIDOS

Para fundamentar o benefício terapêutico do famciclovir no tratamento supressor do herpes genital, foram apresentados um estudo de determinação da dose (estudo 024) e dois estudos principais (estudos 033 e 049) em doentes imunocompetentes e um estudo de determinação da dose (estudo 102) em doentes imunocomprometidos.

Todos os ensaios de supressão do herpes genital foram controlados por placebo. Os estudos principais 033 e 049 em doentes imunocompetentes foram ensaios com distribuição aleatória, dupla ocultação e controlados por placebo. Os doentes que cumpriam os critérios de elegibilidade foram distribuídos aleatoriamente para receber famciclovir (125 mg tid, 250 mg bid ou 250 mg tid) ou placebo durante 52 semanas. A população de doentes era composta por doentes que eram candidatos a um tratamento supressor. Os resultados dos estudos 033 e 049 revelaram um efeito significativo do famciclovir a nível da supressão do herpes genital recorrente.

O estudo 024 foi um ensaio com distribuição aleatória, dupla ocultação e controlado por placebo, que analisou o tempo até à primeira recorrência. Os resultados demonstraram que ambos os regimes bid (*bis in die*, duas vezes por dia) (125 e 250 mg bid) foram significativamente melhores do que o placebo. A maior parte das análises realizadas demonstrou que apenas famciclovir 250 mg proporcionou resultados significativamente melhores do que o placebo.

O estudo 102 foi um estudo com distribuição aleatória, dupla ocultação, controlado por placebo e cruzado, destinado a avaliar a segurança e eficácia do famciclovir oral na supressão do herpes genital recorrente sintomático e assintomático em doentes infectados pelo VIH. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente para receber famciclovir 500 mg ou placebo bid durante 8 semanas,

seguido por um período de eliminação de 7 dias e depois por um segundo período de 8 semanas, durante o qual os doentes receberam o regime não experimentado no primeiro período. O parâmetro primário de eficácia foi o número (%) de dias de libertação viral a partir das localizações anogenitais. Os principais parâmetros secundários de eficácia foram o número (%) de dias de libertação viral a partir de qualquer localização e o número (%) de dias de libertação viral específica da localização durante cada período de tratamento.

Todos os doentes que iniciaram a medicação do estudo durante o Período 1 foram incluídos na análise ITT para esse período. Foram incluídos e tratados 48 doentes. Destes, apenas 27 terminaram o estudo. Um total de 14 doentes foi afastado no Período 1 e 7 doentes foram afastados no Período 2. Não se observaram diferenças entre os grupos de tratamento quanto ao tempo em que ocorreu o afastamento. A duração do estudo foi considerada demasiado curta para permitir uma avaliação fiável da eficácia profiláctica do famciclovir. Contudo, constatou-se que a percentagem de doentes tratados com placebo com libertação a partir das localizações anogenitais no Período 1 foi aproximadamente 4 vezes mais elevada do que a dos doentes tratados com famciclovir com libertação anogenital, sendo que as diferenças entre os grupos de tratamento em termos de percentagens de doentes com libertação foram estatisticamente significativas nas análises do Período 1 e do período de cruzamento.

O CHMP reconheceu que não foi efectuado qualquer estudo comparativo com o aciclovir. Contudo, concordou que a indicação supressão do herpes genital recorrente em adultos imunocompetentes e imunocomprometidos foi fundamentada pelos dados disponíveis.

## **Secção 4.2: Posologia e modo de administração**

### **HERPES ZOSTER**

#### HERPES ZOSTER EM ADULTOS IMUNOCOMPETENTES

Procedeu-se ao estudo de diversas doses e regimes (bid, tid) em diferentes ensaios clínicos. Com base nos dados disponíveis, o CHMP considerou que o regime de 500 mg tid pareceu ser mais eficaz do que o regime de 250 mg tid quanto aos parâmetros de avaliação final estudados. O regime de 750 mg tid não demonstrou ter qualquer vantagem em comparação com o regime de 500 mg tid.

O CHMP aprovou a dose de 500 mg tid durante um período de 7 dias para esta indicação.

#### HERPES ZOSTER EM ADULTOS IMUNOCOMPROMETIDOS

No estudo 086, os doentes imunocomprometidos com herpes zoster foram tratados durante 10 dias com famciclovir 500 mg tid ou aciclovir 800 mg tid durante 10 dias. O regime posológico famciclovir 500 mg tid foi escolhido como representando a dose mais elevada aprovada para o herpes zoster em doentes imunocompetentes. Escolheu-se a duração do tratamento de 10 dias para maximizar a eficácia nesta população “em risco”.

O CHMP considerou que o estudo submetido para fundamentar esta indicação (086) apresentava várias deficiências (por exemplo, parâmetro de avaliação final primário “formação de novas lesões durante a toma da medicação” de relevância questionável, estudo sem potência suficiente para a comparação dos parâmetros de avaliação final secundários), mas os dados apontaram para uma eficácia semelhante com o famciclovir e o aciclovir 5 x 800 mg/dia. O regime proposto (500 mg bid) está também em conformidade com as recomendações actuais e com os RCM da grande maioria dos EM.

#### ZOSTER OFTÁLMICO EM ADULTOS IMUNOCOMPETENTES

No estudo 098, a dose de famciclovir 500 mg tid demonstrou ser não inferior ao aciclovir 5 x 800 mg/dia. Registou-se que esta dose também está de acordo com as recomendações actuais da literatura (*Dworkin RH et al, Clin. Inf. Dis. 2007; 44 (Suppl. 1): S1-26, Volpi A. Herpes 2007; 14 (Suppl. 2): 35A-39A*). Não se observou qualquer divergência entre os EM quanto ao regime posológico relativo a esta indicação. O CHMP considerou que o estudo 098 pareceu ser aceitável em

termos de desenho e de resultados. Foi possível aprovar a dose sugerida de 500 mg tid de famciclovir durante 7 dias.

## **HERPES GENITAL**

### **ADULTOS IMUNOCOMPETENTES**

#### **EPISÓDIO INICIAL (PRIMEIRO)**

Foram estudadas várias doses em estudos principais (004, 011, 040). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre todos os grupos de dose do famciclovir e o aciclovir, no que respeita a todos os parâmetros primários de eficácia, nos três ensaios clínicos referidos. No estudo 004, a dose de 750 mg tid de famciclovir não foi superior à dose de 250 mg tid ou 500 mg tid a nível dos parâmetros de avaliação final primários de eficácia e não foi incluída em estudos subsequentes. Para o grupo de dose de 125 mg de famciclovir, pareceu ocorrer uma diminuição da eficácia relativamente a alguns parâmetros de avaliação final, em comparação com os grupos de dose mais elevada. Essa diminuição foi consistente nos dois ensaios. A dose de famciclovir 125 mg também pareceu ser inferior às doses mais elevadas em doentes primários com novas lesões após o início do tratamento antivírico. Na medida em que os doentes primários apresentam habitualmente um primeiro episódio mais grave do que os doentes com um episódio recorrente (*Sacks 1995*), considerou-se que uma dose inicial de 125 mg de famciclovir seria menos eficaz do que uma dose mais elevada. Não se observaram diferenças a nível dos resultados de eficácia entre as doses de 250 mg e 500 mg de famciclovir. Todas as doses do famciclovir foram bem toleradas, sem quaisquer diferenças em termos de natureza ou frequência dos eventos adversos entre as diferentes doses do famciclovir. Por conseguinte, a dose de 250 mg do famciclovir foi escolhida como a dose mínima eficaz para o tratamento do primeiro episódio do herpes genital.

**TRATAMENTO EPISÓDICO DO HERPES RECORRENTE E SUPRESSÃO DO HERPES RECORRENTE** Não se observaram divergências entre os EM no que respeita ao tratamento episódico. Por conseguinte, a dose de 125 mg duas vezes bid durante cinco dias foi considerada a posologia aceitável para esta indicação.

Relativamente à supressão, a posologia de 250 mg bid está em conformidade com as normas orientadoras existentes. Nos dois estudos principais, foram analisados três regimes: 125 mg tid, 250 mg bid e 250 mg tid. Todos os regimes foram superiores ao placebo no que respeita aos dois parâmetros de avaliação final primários, sendo que estes foram considerados relevantes. Nos estudos 033 e 049, não se observou uma relação de resposta à dose.

O CHMP notou que a dose diária recomendada para o tratamento episódico do herpes genital recorrente (125 mg bid) em doentes imunocompetentes é inferior à dose recomendada para supressão (250 mg bid). As doses seleccionadas para o tratamento episódico e a supressão do herpes genital recorrente no doente imunocompetente foram determinadas em ensaios replicados, com dose múltipla e controlados por placebo.

Foram apresentados dois estudos (035 e 036) destinados a analisar três doses (125 mg, 250 mg e 500 mg bid durante cinco dias) para o tratamento episódico do herpes genital recorrente nos doentes imunocompetentes. Todas as três doses foram significativamente superiores ao placebo no que respeita ao tempo até à cicatrização das lesões, perda dos sintomas e tempo até à cessação da libertação viral. Não se observaram diferenças a nível da eficácia entre os três grupos de dose activa. Globalmente, não se registaram diferenças em termos de natureza, frequência ou gravidade dos eventos adversos entre os três grupos de dose activa ou o placebo. Por conseguinte, a dose de 125 mg bid foi identificada como a dose mínima eficaz.

Também o regime posológico para a supressão de herpes genital recorrente em doentes imunocompetentes foi abordado em três estudos. Um estudo de determinação da dose (024) constatou que tanto o regime de 125 mg, como o regime de 250 mg bid, foram significativamente melhores do que o placebo. Contudo, a dose de 250 mg bid teve o maior efeito na supressão, a nível da análise do tempo até à primeira recorrência clinicamente confirmada de herpes genital.

Ainda que pareça um paradoxo o facto de a dose recomendada para suprimir a recorrência do herpes genital ser superior à utilizada para o tratamento da exacerbação activa de uma recorrência, o

parâmetro de avaliação final principal foi o tempo até à recorrência clinicamente confirmada. Neste parâmetro de avaliação final, a dose de 250 mg bid foi superior à dose de 125 mg bid. Nos estudos principais 033 e 049, a dose de 250 mg bid foi avaliada juntamente com as doses de 125 mg tid e 250 mg tid. Todos os regimes posológicos foram eficazes em comparação com placebo e semelhantes entre si em termos do tempo até à primeira recorrência clinicamente confirmada e percentagem de doentes sem episódios de lesão virológicamente confirmada aos 6 meses. Com base nos resultados destes três estudos, a dose de 250 mg bid foi escolhida para a supressão do herpes genital, dado que foi superior aos regimes uma vez por dia e de 125 mg bid no estudo 024. A sua eficácia foi demonstrada em todos os três estudos e, nos estudos 033 e 049, não se observaram vantagens claras dos regimes tid. O CHMP concluiu que os dados disponíveis corroboraram a eficácia e segurança das doses seleccionadas: a dose de 125 mg bid para o tratamento de episódios recorrentes e a dose de 250 mg bid para a terapêutica supressora do herpes genital.

### **ADULTOS IMUNOCOMPROMETIDOS**

#### TRATAMENTO EPISÓDICO DO HERPES RECORRENTE

O Famvir está indicado para o tratamento episódico das infecções recorrentes do herpes simplex no doente infectado pelo VIH, em que o regime posológico recomendado é de 500 mg duas vezes por dia, durante sete dias. Assim, o CHMP aprovou a restrição para o herpes genital recorrente em doentes infectados pelo VIH, o que reflecte o resultado do respectivo estudo clínico (083).

Um resumo dos estudos 102 e 195 combinados revela os benefícios do famciclovir na supressão da recorrência do VHS no doente imunocompetente, para o doente infectado pelo VIH. No estudo 102, 83 % dos doentes infectados pelo VIH que receberam famciclovir mantiveram-se sem recorrências, em comparação com 42 % dos doentes que receberam placebo. Ao longo dos 4 meses do estudo 195, 90 % dos doentes infectados pelo VIH mantiveram-se sem recorrências clinicamente diagnosticadas. Os resultados dos dois estudos são semelhantes aos que foram apresentados por (Mertz, et al 1997) relativamente a doentes imunocompetentes num estudo de 4 meses, no qual 90 % dos doentes a receber famciclovir se mantiveram sem herpes genital virológicamente confirmado, em comparação com 48 % dos doentes tratados com placebo. Apesar de os dois estudos 102 e 195 terem sido pequenos em termos de dimensão e de intervalo de doentes incluídos, os resultados relativos à supressão da recorrência viral foram consistentes e abrangeram doentes com contagens das células CD4+ inferiores e superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>. A duração do período de tratamento activo foi apenas de 8 semanas. Ainda que não controlado, o estudo 195 proporcionou algumas evidências que apoiam a eficácia supressora, também em termos de outros parâmetros de avaliação final (recorrência virológica/clínica).

Apesar de o estudo essencial para esta indicação/grupo (083) exibir algumas deficiências que, tomadas em conjunto, impedem uma conclusão fiável sobre a não inferioridade do regime de 500 mg de famciclovir bid *versus* 5 x 400 mg de aciclovir, reconhece-se que este regime está aprovado na maioria dos EM da UE. Um artigo da autoria de (Strick, et al 2006) analisou os méritos do tratamento supressor *versus* episódico do VHS no doente infectado pelo VIH. Resumindo, famciclovir 500 mg bid é eficaz e seguro na supressão dos surtos recorrentes do VHS em doentes infectados pelo VIH. Por conseguinte, o CHMP aprovou a dose de 500 mg bid durante sete dias como a posologia aprovada nesta indicação.

#### SUPRESSÃO DO HERPES RECORRENTE

O regime de 500 mg bid é recomendado por algumas das normas orientadoras e não se estudou qualquer outro regime. O estudo 102 comparou a dose de famciclovir 500 mg bid com o placebo. O regime de dose diária aprovado para a terapêutica episódica ou supressora do herpes genital recorrente em doentes infectados pelo VIH é de 500 mg bid. A dose recomendada para o tratamento dos doentes infectados pelo VIH é maior do que a recomendada para os doentes imunocompetentes, na medida em que a experiência clínica e a prática de prescrição sugeriram ser necessárias doses mais elevadas de antivíricos para garantir uma supressão adequada nos doentes infectados pelo VIH. Além

disso, constatou-se em ensaios clínicos que famciclovir 500 mg bid é eficaz, seguro e bem tolerado neste grupo de doentes.

Por conseguinte, a posologia foi aprovada pelo CHMP.

#### *População especial*

As recomendações de dose propostas para doentes com insuficiência renal, insuficiência renal em hemodiálise, insuficiência hepática e idosos foram aprovadas pelo CHMP.

O Famvir não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, dado que não foram gerados dados de eficácia e segurança nesta população de doentes.

#### *Considerações sobre a dose de 750 mg*

O CHMP teve em consideração as doses recomendadas para as diferentes posologias, conforme indicado acima. A dose mais elevada a ser administrada com base na avaliação dos dados submetidos é de 500 mg de famciclovir. Assim, a dosagem do comprimido de 750 mg é considerada obsoleta. O CHMP recomenda, assim, a revogação desta dosagem nos EM envolvidos. Actualmente, no EEE, a dosagem do comprimido de 750 mg só está aprovada na Irlanda, Reino Unido e Espanha.

### **Secção 4.3: Contra-indicações**

Esta secção foi actualizada para remover populações de doentes não estudadas, dado que isto deve ser mencionado na secção 4.4. O Famvir não deve ser utilizado no caso de hipersensibilidade à substância activa, a qualquer um dos excipientes e ao penciclovir.

### **Secção 4.4: Advertências e precauções especiais de utilização**

Esta secção foi actualizada para reflectir a utilização em populações especiais que tinham sido previamente incluídas na secção 4.3. Além disso, uma advertência foi revista para indicar que, apesar de a frequência da libertação viral diminuir com a utilização de um antivírico, o risco de transmissão continua a ser teoricamente possível. Assim, os doentes devem ser aconselhados a evitar a prática de relações sexuais. Uma publicação recente, da autoria de *Money B et al*, veio fundamentar a inclusão desta advertência, o que foi aprovado pelo CHMP.

### **Secção 4.5: Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não foram identificadas interações clinicamente significativas. Contudo, o famciclovir é rapidamente convertido *in vivo* no penciclovir, que é eliminado do plasma predominantemente por excreção renal. A probenecida, um conhecido inibidor do sistema de transporte de ácidos orgânicos, ou os fármacos significativamente eliminados por secreção tubular renal activa podem afectar a eliminação renal do penciclovir por inibição ou competição pelo local de secreção tubular. Existem evidências na literatura de que a probenecida afecta a eliminação de compostos estruturalmente relacionados com o penciclovir. Por conseguinte, não é possível excluir uma interacção do famciclovir/penciclovir com a probenecida. Em analogia com os relatos acima, foi colocada a hipótese de que a probenecida pode aumentar a AUC do penciclovir em cerca de 50 %. O CHMP concordou que os doentes tratados com 500 mg tid administrados concomitantemente com a probenecida devem ser monitorizados para a detecção de toxicidade. Também concordou que a redução da dose para 250 mg tid é a melhor opção quando ocorrer toxicidade significativa. A redacção do RCM foi actualizada para reflectir este dado.

A secção foi também actualizada de modo a reflectir interações medicamentosas causadas pelo envolvimento da aldeído oxidase. A conversão *in vivo* do famciclovir em penciclovir envolve dois passos: a desacetilação do famciclovir em 6-desoxi penciclovir e a oxidação do 6-desoxi penciclovir em penciclovir. A desacetilação é catalisada pela enzima aldeído oxidase. Recentemente, foram publicados dois artigos relativos à inibição da aldeído oxidase hepática humana em estudos *in vitro* (*Obach 2004; Obach, et al 2004*). O inibidor mais potente identificado nestes estudos *in vitro* foi o raloxifeno.

#### **Secção 4.6: Gravidez e aleitamento**

Esta secção foi actualizada de acordo com as informações incluídas na secção 5.3, sobretudo no que se refere à fertilidade masculina. Os resultados dos ensaios revelam a ausência de qualquer efeito específico a nível da contagem ou concentração espermática, o que proporciona provas sólidas de que o tipo de toxicidade testicular observado em animais não foi visível em doentes. Ao contrário dos achados toxicológicos, segundo os quais o famciclovir gerou toxicidade testicular em ratos, ratinhos e cães com doses mínimas de 150 mg/kg, estes estudos clínicos demonstram de forma clara que, em doses terapêuticas de 250 mg bid (cerca de 6 mg/kg), o famciclovir não afecta a qualidade do sêmen nem a espermatogénese humana. Além disso, o tratamento a longo prazo com o famciclovir, numa dose de 250 mg bid durante 52 semanas, foi bem tolerado nos homens com herpes genital recorrente e exibiu um perfil de segurança comparável ao placebo.

Não se observaram alterações consistentes em diversos parâmetros do esperma após o tratamento a longo prazo com 250 mg de famciclovir bid. Contudo, não se pode excluir que o tratamento a curto prazo com dosagens elevadas (por exemplo, 500 mg tid) possa vir a afectar a fertilidade masculina no ser humano. A Secção 4.6 foi actualizada em conformidade.

#### **Secção 4.7: Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, os doentes que apresentem determinados eventos adversos devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

#### **Secção 4.8: Efeitos indesejáveis**

As frequências e listagem dos eventos adversos nesta secção foram actualizadas com base numa avaliação de segurança integrada de eventos adversos observados em ensaios clínicos e no âmbito da experiência pós-comercialização.

#### **Secção 5.1: Propriedades farmacodinâmicas**

Uma análise dos dados actuais sobre a resistência viral ao famciclovir foi revista e reflectida nesta secção. Não existem provas de qualquer aumento da resistência, apesar do aumento progressivo da utilização de antivíricos. A capacidade do VHS para estabelecer uma infecção latente para o resto da vida, juntamente com o achado de que a grande maioria dos isolados resistentes do VHS estudados até à data têm uma patogenicidade reduzida, relativamente ao vírus do tipo selvagem, ajudam a explicar esta observação. Assim, esta secção do RCM foi revista de forma a reflectir os conhecimentos actuais sobre a resistência viral.

#### **Secção 5.2: Propriedades farmacocinéticas**

A secção foi revista, sobretudo relativamente a populações especiais, como os idosos. Com base em comparações entre estudos, a AUC média do penciclovir foi cerca de 30 % mais elevada e a depuração renal do penciclovir cerca de 20 % mais baixa após a administração oral do famciclovir a voluntários idosos (idades compreendidas entre os 65 e 79 anos), em comparação com voluntários mais novos. Esta diferença pode dever-se, em parte, a diferenças a nível da função renal entre as duas faixas etárias. Não se recomenda qualquer ajuste da dose com base na idade, excepto no caso de insuficiência renal.

#### **Secção 5.3: Dados de segurança pré-clínica**

Foi actualizada a declaração relativa à reversibilidade do epitélio testicular degenerativo. A declaração de que os achados testiculares foram amplamente reversíveis é suportada por observações feitas nos estudos de toxicidade por dose crónica, nos quais os achados testiculares foram amplamente reversíveis após 12 semanas de recuperação e parcialmente revertidos após períodos de recuperação mais curtos.

O CHMP considerou que a resposta do Titular da AIM não foi totalmente satisfatória. Contudo, o CHMP aprovou a proposta do Titular da AIM no sentido de se comprometer especificamente a monitorizar e comunicar malignidades em futuros relatórios periódicos de segurança (PSUR).

**Folheto Informativo**

O folheto informativo foi actualizado de forma a reflectir a harmonização do RCM.

## **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO**

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do Titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adoptou documentos harmonizados de Informação sobre o Medicamento para as diversas apresentações do Famvir e denominações associadas, tendo em conta as formas farmacêuticas. Mais especificamente, as indicações e as recomendações de posologia associadas foram harmonizadas. Foram acordados os compromissos a serem assumidos pelo Titular da AIM. Com base no exposto em cima, o CHMP considera que o perfil de benefício/risco do Famvir é favorável e que os documentos harmonizados de Informação sobre o Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Famvir e denominações associadas (ver Anexo I). O CHMP recomendou também a revogação dos comprimidos revestidos por película de 750 mg de Famvir e denominações associadas.

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 125 mg comprimidos revestidos por película

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg comprimidos revestidos por película

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg comprimidos revestidos por película

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Infecções provocadas pelo vírus da varicela-zoster (VVZ) – herpes zoster

Famvir está indicado para

- o tratamento de infecções a herpes zoster e herpes zoster oftálmico, em adultos imunocompetentes (ver secção 4.4)
- o tratamento de infecções pelo herpes zoster em adultos imunocomprometidos (ver secção 4.4)

Infecções provocadas pelo vírus herpes simplex (VHS) – herpes genital

Famvir está indicado para

- o tratamento do primeiro episódio e de episódios recorrentes de infecções por herpes genital em adultos imunocompetentes
- o tratamento de episódios recorrentes de infecções por herpes genital em adultos imunocomprometidos
- a supressão de infecções recorrentes por herpes genital em adultos imunocompetentes e imunocomprometidos

Não foram realizados estudos clínicos em doentes imunocomprometidos infectados com VHS para outras causas que não infecção por HIV (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Herpes zoster em adultos imunocompetentes

500 mg três vezes por dia durante sete dias.

O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico de herpes zoster.

Infecções por herpes zoster em adultos imunocomprometidos

500 mg três vezes por dia durante dez dias.

O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico de herpes zoster.

### Herpes genital em adultos imunocompetentes

Primeiro episódio de herpes genital: 250 mg três vezes por dia, durante cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico do primeiro episódio de herpes genital.

Tratamento episódico de infecções recorrentes por herpes genital recorrente: 125 mg duas vezes por dia, durante cinco dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início dos sintomas prodrômicos (ex. formiguelo, prurido, queimadura, dor) ou lesões.

### Herpes genital recorrente em adultos imunocomprometidos

Tratamento episódico de infecções recorrentes a herpes genital: 500 mg duas vezes por dia durante sete dias. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível após o início dos sintomas prodrômicos (ex.: formiguelo, prurido, queimadura, dor) ou lesões.

### Supressão de infecções recorrentes por herpes genital em adultos imunocompetentes

250 mg duas vezes por dia. A terapêutica de supressão deve ser interrompida após um máximo de 12 meses de terapêutica antiviral contínua para reavaliar a frequência e a gravidade da recorrência. O período mínimo de reavaliação deve incluir duas recorrências. Os doentes que continuarem a ter doença significativa devem reiniciar a terapêutica de supressão.

### Supressão de infecções recorrentes por herpes genital em doentes adultos imunocomprometidos

500 mg duas vezes por dia.

### Doentes com insuficiência renal

Uma vez que, a reduzida depuração do penciclovir está relacionada com a diminuição da função renal, medida pela depuração da creatinina, deve ser prestada uma atenção especial às doses dadas a doentes com função renal comprometida. As recomendações posológicas para doentes adultos com compromisso da função renal são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 Recomendações posológicas para doentes adultos com compromisso renal

<b>Indicação e regime posológico nominal</b>	<b>Depuração da Creatinina [ml/min]</b>	<b>Regime posológico ajustado</b>
<b>Herpes zoster em adultos imunocompetentes</b>		
500 mg três vezes por dia durante 7 dias	≥ 60	500 mg três vezes por dia durante 7 dias
	40 a 59	500 mg duas vezes por dia durante 7 dias
	20 a 39	500 mg uma vez por dia durante 7 dias
	< 20	250 mg uma vez por dia durante 7 dias
	Doentes em hemodiálise	250 mg após cada diálise durante 7 dias
<b>Herpes zoster em adultos imunocomprometidos</b>		
500 mg três vezes por dia durante 10 dias	≥ 60	500 mg três vezes por dia durante 10 dias
	40 a 59	500 mg duas vezes por dia durante 10 dias
	20 a 39	500 mg uma vez por dia durante 10 dias
	< 20	250 mg uma vez por dia durante 10 dias
	Doentes em hemodiálise	250 mg após cada diálise durante 10 dias
<b>Herpes genital em adultos imunocompetentes – primeiro episódio de herpes genital</b>		
250 mg três vezes por dia durante 5 dias	≥ 40	250 mg três vezes por dia durante 5 dias
	20 a 39	250 mg duas vezes por dia durante 5 dias
	< 20	250 mg uma vez por dia durante 5 dias
	Doentes em hemodiálise	250 mg após cada diálise durante 5 dias
<b>Herpes genital em adultos imunocompetentes – tratamento episódico de infecções recorrentes por herpes genital</b>		
125 mg duas vezes por dia durante 5 dias	≥ 20	125 mg duas vezes por dia durante 5 dias
	< 20	125 mg uma vez por dia durante 5 dias
	Doentes em hemodiálise	125 mg após cada diálise durante 5 dias

---

**Herpes genital em adultos imunocomprometidos – tratamento episódico de infecções recorrentes por herpes genital**

500 mg duas vezes por dia durante 7 dias	≥ 40	500 mg duas vezes por dia durante 7 dias
	20 a 39	500 mg uma vez por dia durante 7 dias
	< 20	250 mg uma vez por dia durante 7 dias
	Doentes em hemodiálise	250 mg após cada diálise durante 7 dias

---

**Supressão de infecções recorrentes por herpes genital em adultos imunocompetentes**

250 mg duas vezes por dia	≥ 40	250 mg duas vezes por dia
	20 a 39	125 mg duas vezes por dia
	< 20	125 mg uma vez por dia
	Doentes em hemodiálise	125 mg após cada diálise

---

**Supressão de infecções recorrentes por herpes genital em adultos imunocomprometidos**

500 mg duas vezes por dia	≥ 40	500 mg duas vezes por dia
	20 a 39	500 mg uma vez por dia
	< 20	250 mg uma vez por dia
	Doentes em hemodiálise	250 mg após cada diálise

---

Doentes com compromisso renal a fazer hemodiálise

Uma vez que, 4 h de hemodiálise resultaram em reduções nas concentrações plasmáticas de penciclovir até 75%, o famciclovir deve ser administrado imediatamente após a diálise. Os regimes posológicos recomendados para doentes a fazer hemodiálise estão incluídos na Tabela 1.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário o ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não são necessárias modificações posológicas, excepto em casos em que a função renal esteja comprometida.

Crianças e adolescentes

Famvir não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade devido a falta de dados de segurança e eficácia.

Modo de administração

Famvir pode ser tomado independentemente das refeições (ver secção 5.2).

**4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.  
Hipersensibilidade ao penciclovir.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Uso em doentes com compromisso renal

Em doentes com função renal comprometida é necessário efectuar ajuste de dose (ver secções 4.2 e 4.9).

##### Uso em doentes com compromisso hepático

O famciclovir não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave. A conversão de famciclovir no metabolito activo penciclovir pode ser afectada nestes doentes, resultando em baixas concentrações plasmáticas de penciclovir e podendo, assim, ocorrer uma diminuição da eficácia do famciclovir.

##### Uso para o tratamento de zoster

A resposta clínica deve ser cuidadosamente monitorizada, particularmente em doentes imunocomprometidos. Deve ser considerada a terapêutica antiviral intravenosa quando a resposta à terapêutica oral é considerada insuficiente.

Os doentes com herpes zoster complicado, i.e. aqueles com envolvimento visceral, zoster disseminado, neuropatias motoras, encefalites e complicações cerebrovasculares devem ser tratados com terapêutica antiviral intravenosa.

Além disso, doentes imunocomprometidos com herpes zoster oftálmico ou aqueles com elevado risco de disseminação da doença e envolvimento de órgãos viscerais devem ser tratados com terapêutica antiviral intravenosa.

##### Transmissão de herpes genital

Os doentes deverão ser avisados para evitar o contacto sexual durante a ocorrência de sintomas, mesmo no caso de já terem iniciado o tratamento com um antiviral. Durante o tratamento de supressão com fármacos antivirais a frequência de libertação viral reduz-se significativamente. Contudo, a transmissão é ainda possível. Por conseguinte, além da terapêutica com famciclovir, é recomendado que os doentes adiram a práticas sexuais mais seguras.

##### Outros

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

##### Efeitos de outros medicamentos sobre o famciclovir

Não foram identificadas interações clinicamente significativas.

A utilização concomitante de probenecid pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas de penciclovir, o metabolito activo de famciclovir, por competição para a eliminação.

Assim, os doentes a receberem doses de 500 mg de famciclovir três vezes por dia concomitantemente com probenecid devem ser monitorizados no que respeita a toxicidade. Se o doente sentir tonturas graves/vertigens, sonolência, confusão ou outro distúrbio do sistema nervoso central, pode ser considerada uma redução da dose de famciclovir para 250 mg três vezes por dia.

O famciclovir necessita da aldeído oxidase para ser convertido em penciclovir, o seu metabolito activo. O raloxifeno tem mostrado ser um potente inibidor desta enzima *in vitro*. A administração concomitante de raloxifeno pode afectar a formação de penciclovir e, assim, a eficácia do famciclovir.

Quando o raloxifeno é administrado concomitantemente com famciclovir, a eficácia clínica da terapêutica antiviral deve ser monitorizada.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Existem dados limitados (menos de 300 resultados em grávidas) sobre o uso de famciclovir em mulheres grávidas. Com base nesta informação limitada, a análise cumulativa de casos de gravidez prospectivos e retrospectivos não forneceu evidência que indicasse que o produto causa qualquer defeito fetal específico ou anomalia congénita. Os estudos em animais não revelaram quaisquer efeitos embriotóxicos ou teratogénicos com famciclovir ou penciclovir (o metabolito activo do famciclovir). O famciclovir apenas deve ser usado durante a gravidez quando os potenciais benefícios do tratamento se sobreponham aos potenciais riscos.

##### Aleitamento

Não é conhecido se o famciclovir é excretado no leite materno humano. Os estudos em animais mostraram excreção de penciclovir no leite materno. Se a condição da mulher determinar o tratamento com famciclovir, deve ser considerada a interrupção da amamentação.

##### Fertilidade

Os dados clínicos não indicam um impacto do famciclovir na fertilidade masculina após tratamento de longa-duração com uma dose oral de 250 mg duas vezes por dia (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efectuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes que experimentem tonturas/vertigens, sonolência, confusão ou outras perturbações do sistema nervoso central durante a terapêutica com Famvir devem abster-se de conduzir ou operar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Foi notificada a ocorrência de cefaleias e náuseas em estudos clínicos. Estes sintomas foram geralmente de natureza ligeira ou moderada e ocorreram com incidência similar em doentes que receberam placebo. Todas as restantes reacções adversas foram adicionadas durante a fase de pós-comercialização.

Um total de 1.587 doentes receberam famciclovir nas doses recomendadas em estudos controlados com placebo- (n=657) e com comparador activo (n=930). Estes estudos clínicos foram revistos retrospectivamente para obter uma categoria de frequência para todas as reacções adversas abaixo mencionadas. Para as reacções adversas que não foram observadas nestes estudos clínicos, não é expectável que o limite superior do intervalo de confiança de 95% exceda 3/X (com base na “regra de três”), com X a representar a dimensão total da amostra (n=1.587).

As reacções adversas (Tabela 2) encontram-se ordenadas por estimativas de frequência, usando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

Tabela 2 Reacções adversas

##### **Doenças do sangue e do sistema linfático**

Raras: Trombocitopenia.

##### **Perturbações do foro psiquiátrico**

Pouco frequentes: Confusão.

Raras: Alucinações.

##### **Doenças do sistema nervoso**

Muito frequentes:	Cefaleia.
Frequentes:	Tonturas/vertigens, sonolência.
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Náuseas, vômitos.
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Frequentes:	Testes da função hepática alterados.
Raras:	Icterícia colestática.
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes:	Erupção cutânea, prurido.
Pouco frequentes:	Urticaria, Reacções cutâneas graves* (p.e. eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica).

\* Nunca notificado em ensaios clínicos; a categoria é baseada na “regra de três”

Em geral, as reacções adversas notificadas nos estudos clínicos em doentes imunocomprometidos foram semelhantes às notificadas na população de indivíduos imunocompetentes. Foram notificadas com mais frequência, especialmente em doses elevadas, náuseas, vômitos e testes alterados de função hepática.

#### 4.9 Sobredosagem

A experiência referente à sobredosagem com famciclovir é limitada. Em caso de sobredosagem deverão ser instituídas terapêuticas sintomática e de suporte adequadas. Raramente, foi notificada insuficiência renal aguda em doentes com doença renal subjacente, em que a dose de famciclovir não foi adequadamente reduzida ao nível da função renal. O penciclovir é dialisável; as concentrações plasmáticas são reduzidas em aproximadamente 75% após 4 h de hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Nucleosidos e nucleotidos, excluindo inibidores da transcriptase reversa, código ATC: JO5AB09

#### *Mecanismo de acção*

O famciclovir é o pró-fármaco oral de penciclovir. O famciclovir é rapidamente convertido *in vivo* em penciclovir, que possui actividade *in vitro* contra o vírus herpes simplex (VHS tipos 1 e 2), vírus da varicela zoster, vírus Epstein-Barr e citomegalovirus.

O efeito antiviral de famciclovir administrado por via oral foi demonstrado em diversos modelos animais: este efeito é devido à conversão *in vivo* em penciclovir. Nas células infectadas pelo vírus, a timidina-quinase (TK) viral fosforila o penciclovir numa forma monofosfatada que, por sua vez, é convertida em penciclovir trifosfatado pelas quinases celulares. Este trifosfato persiste nas células infectadas por um período superior a 12 horas e inibe a elongação da cadeia de DNA viral por inibição competitiva com o trifosfato de deoxiguanosina para incorporação no DNA viral em crescimento, alterando assim a replicação do DNA viral. Em células não infectadas tratadas com penciclovir, as concentrações de trifosfato de penciclovir são muito escassamente detectáveis. Por conseguinte, a probabilidade de toxicidade em células de mamíferos é baixa, sendo pouco provável que as células não infectadas sejam afectadas por concentrações terapêuticas de penciclovir.

#### Resistência

Tal como o aciclovir, a forma mais comum de resistência encontrada nas estirpes de VHS, é uma deficiência na produção da enzima timidina-quinase (TK). Seria de esperar que estas estirpes TK-deficientes apresentassem geralmente resistência cruzada ao penciclovir e ao aciclovir.

Os resultados de 11 estudos clínicos a nível mundial envolvendo penciclovir (formulações tópicas ou intravenosas) ou famciclovir em doentes imunocompetentes ou imunocomprometidos, incluindo estudos até 12 meses de tratamento com famciclovir revelaram, no geral, uma pequena frequência de vírus isolados resistentes: 0,2% (2/913) em doentes imunocompetentes e 2,1% (6/288) em doentes imunocomprometidos. Os isolados resistentes foram maioritariamente encontrados no início do tratamento ou num grupo placebo, ocorrendo resistência durante ou após o tratamento com famciclovir ou penciclovir apenas em dois doentes imunocomprometidos.

### Eficácia clínica

Em estudos controlados com placebo e controlados com comparador activo tanto em doentes imunocompetentes como imunocomprometidos com herpes zoster não complicado, o famciclovir foi eficaz na resolução das lesões. Num estudo clínico com controlo activo, o famciclovir mostrou ser eficaz no tratamento de zoster oftálmico em doentes imunocompetentes.

A eficácia do famciclovir em doentes imunocompetentes com o primeiro episódio de herpes genital foi demonstrada em três estudos com controlo activo. Dois estudos controlados com placebo em doentes imunocompetentes e um estudo controlado com activo em doentes infectados com VIH com herpes genital recorrente, demonstraram que o famciclovir foi eficaz.

Dois estudos controlados com placebo com 12 meses de duração, em doentes imunocompetentes com herpes genital recorrente mostraram que os doentes tratados com famciclovir tiveram uma redução significativa das recorrências comparativamente aos doentes tratados com placebo. Estudos controlados com placebo e não controlados com duração até 16 semanas mostraram que o famciclovir foi eficaz na supressão do herpes genital recorrente em doentes infectados com VIH; o estudo controlado com placebo mostrou que o famciclovir reduziu significativamente a proporção de dias de propagação (dispersão) de VHS tanto sintomático como assintomático.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Características gerais

#### *Absorção*

O famciclovir é o pró-fármaco oral do composto com actividade antiviral penciclovir. Após administração oral, o famciclovir é rápida e extensivamente absorvido e convertido em penciclovir. A biodisponibilidade do penciclovir após administração oral de famciclovir foi de 77%. Após a administração de uma dose oral de 125 mg, 250 mg, 500 mg e 750 mg de famciclovir, o pico médio da concentração plasmática de penciclovir foi de 0,8 microgramas/ml, 1,6 microgramas/ml, 3,3 microgramas/ml e 5,1 microgramas/ml respectivamente, e ocorreu, em média, 45 minutos após a administração.

As curvas de concentração plasmática-tempo de penciclovir são similares após administração de doses únicas ou repetidas (três vezes ao dia e duas vezes ao dia), o que indica que não existe acumulação de penciclovir em caso de administração repetida de famciclovir.

A extensão da disponibilidade sistémica (AUC) do penciclovir a partir do famciclovir oral não é afectada pelos alimentos.

#### *Distribuição*

A ligação às proteínas plasmáticas do penciclovir e do seu precursor 6-deoxi é escassa (<20%).

#### *Metabolismo e eliminação*

O famciclovir é principalmente eliminado sob a forma de penciclovir e do seu precursor 6-deoxi, que são excretados na urina. Não foi detectado famciclovir inalterado na urina. A secreção tubular contribui para a eliminação renal do penciclovir.

A semi-vida plasmática terminal do penciclovir tanto após dose única como após doses repetidas de famciclovir foi de aproximadamente 2 horas.

A evidência de estudos pré-clínicos demonstrou não haver potencial para a indução das enzimas do citocromo P450 e para a inibição do CYP3A4.

#### Características em populações especiais

##### *Doentes com infecções por herpes zoster*

A infecção por herpes zoster não complicada não altera significativamente a farmacocinética de penciclovir, determinada após a administração oral de famciclovir. A semi-vida plasmática terminal do penciclovir em doentes com herpes zoster foi de 2,8 h e 2,7 h, respectivamente, após administração única e repetida de famciclovir.

##### *Indivíduos com compromisso renal*

A depuração plasmática aparente, depuração renal e a taxa de eliminação plasmática do penciclovir diminuíram de forma linear com reduções da função renal, quer após administração de doses únicas, quer de doses repetidas. São necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

##### *Indivíduos com compromisso hepático*

O compromisso hepático ligeiro a moderado não teve efeito sobre a extensão da disponibilidade sistémica do penciclovir após administração oral de famciclovir. Não se recomenda ajuste posológico para doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.4). A farmacocinética do penciclovir não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave. A conversão do famciclovir no metabolito activo penciclovir pode estar comprometida nestes doentes, resultando na redução das concentrações plasmáticas de penciclovir, e assim possivelmente, na redução da eficácia do famciclovir.

##### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)*

Com base em comparações de estudos cruzados, a AUC média do penciclovir, foi cerca de 30% superior e a depuração renal do penciclovir cerca de 20% inferior após administração oral de famciclovir a voluntários idosos (65-79 anos), em comparação com voluntários mais jovens. Esta diferença pode ser parcialmente devida às diferenças na função renal observadas entre os dois grupos etários. Não se recomenda ajuste posológico com base na idade, excepto em caso de compromisso renal (ver secção 4.2).

##### *Género*

Registaram-se pequenas diferenças na depuração renal do penciclovir entre indivíduos do sexo masculino e feminino que podem ser atribuídas a diferenças entre sexos no que respeita à função renal. Não se recomenda ajuste posológico com base no género.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade geral

Os estudos de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida não revelaram riscos especiais para os humanos.

#### Genotoxicidade

O famciclovir não demonstrou potencial genotóxico num conjunto extenso de testes *in vivo* e *in vitro*, desenhados para detectar mutação de genes, lesão cromossómica e danos reparáveis no DNA. O penciclovir, tal como acontece com outras substâncias desta classe, demonstrou causar lesão cromossómica, mas não induziu mutação de genes em sistemas celulares bacterianos ou de mamíferos, nem revelou incidência de aumento da reparação de DNA *in vitro*.

### Carcinogenicidade

Em ratos fêmeas, com doses elevadas, observou-se um aumento da incidência de adenocarcinoma mamário, um tumor comumente observado na estirpe de ratos usados no estudo de carcinogenicidade. Não houve efeito na incidência de neoplasias em ratos machos ou em ratinhos de qualquer um dos sexos.

### Toxicidade reprodutiva

Em ratos machos foi observada uma diminuição da fertilidade (incluindo alterações histopatológicas nos testículos, morfologia dos espermatozoides alterada, concentração e motilidade reduzida dos espermatozoides, e fertilidade diminuída) com a dose de 500 mg/kg/dia. Adicionalmente, foram observadas alterações degenerativas do epitélio testicular na generalidade dos estudos de toxicidade. Este achado foi reversível e foi também observado com outras substâncias desta classe. Estudos em animais não indicaram qualquer efeito negativo sobre a fertilidade nas fêmeas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 125 mg comprimidos revestidos por película  
Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg comprimidos revestidos por película  
Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg comprimidos revestidos por película  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

famciclovir

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
[A ser completado nacionalmente]

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 125 mg comprimidos revestidos por película

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg comprimidos revestidos por película

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

famciclovir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 125 mg comprimidos revestidos por película

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 250 mg comprimidos revestidos por película

Famvir e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

famciclovir

### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Famvir foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### Neste folheto:

1. O que é Famvir e para que é utilizado
2. Antes de tomar Famvir
3. Como tomar Famvir
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Famvir
6. Outras informações

## 1. O QUE É FAMVIR E PARA QUE É UTILIZADO

Famvir é um medicamento antiviral. Actua parando a reprodução do vírus infectante. Uma vez que o vírus se reproduz logo no início da infecção, beneficiará mais do tratamento se tomar Famvir logo que apareçam os primeiros sintomas.

Famvir é usado para tratar dois tipos de infecções virais em adultos:

- Zona (herpes zoster), uma infecção viral causada por um vírus chamado varicela zoster (o mesmo vírus que causa a varicela). Famvir impede que o vírus se alastre pelo corpo, permitindo assim que a cura possa ocorrer mais rapidamente.
- Famvir é também utilizado para o tratamento de zona na área circundante do olho ou no próprio olho (zoster oftálmico).
- Herpes genital. O herpes genital é uma infecção viral causada pelo vírus herpes simplex tipo 1 ou 2. Este vírus normalmente dissemina-se por contacto sexual. Causa bolhas e sensação de queimadura ou prurido na zona dos genitais, o que pode ser doloroso. Famvir é utilizado para tratar infecções por herpes genital em adultos. As pessoas que têm episódios frequentes de herpes genital podem também tomar Famvir para ajudar a prevenir as crises.

## 2. ANTES DE TOMAR FAMVIR

### Não tome Famvir

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao famciclovir, a qualquer outro componente de Famvir listado na secção 6, ou ao penciclovir (o metabolito activo do famciclovir e um componente de outros medicamentos).

Se pensa que pode ser alérgico, **fale com o seu médico para aconselhamento.**

### Tome especial cuidado com Famvir

- Se tem problemas de rins (ou se os teve anteriormente). O seu médico pode decidir dar-lhe uma dose mais baixa de Famvir.
- Se tem problemas do sistema imunitário.
- Se tem problemas de fígado.

Se qualquer destas situações se aplica a si, informe o seu médico antes de tomar Famvir.

#### Crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos)

Famvir não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes.

#### **Prevenir a passagem de herpes genital a outros**

Se estiver a tomar Famvir para tratar ou suprimir o herpes genital, ou se teve herpes genital no passado, deve continuar a ter precauções nas relações sexuais (práticas sexuais mais seguras), incluindo a utilização de preservativos. Isto é importante para prevenir a transmissão da sua infecção a outros. Não deve ter relações sexuais se tiver feridas ou bolhas genitais.

#### **Ao tomar Famvir com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

É particularmente importante que informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Raloxifeno (usado para prevenir e tratar a osteoporose).
- Probenecida (usado para tratar níveis sanguíneos elevados de ácido úrico associados a gota e para aumentar os níveis sanguíneos de antibióticos tipo-penicilina), ou qualquer outro medicamento que possa afectar os seus rins.

#### **Ao tomar Famvir com alimentos e bebidas**

Pode tomar Famvir com ou sem alimentos.

#### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Se está grávida ou pensa que pode estar, informe o seu médico. Famvir não deve ser usado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário. O seu médico discutirá consigo os potenciais riscos de tomar Famvir durante a gravidez.

Se está a amamentar, informe o seu médico. Famvir não deve ser usado durante a amamentação a menos que seja claramente necessário. O seu médico discutirá consigo os possíveis riscos de tomar Famvir durante a amamentação.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Famvir pode causar tonturas, sonolência ou confusão. **Não conduza ou utilize máquinas** se tiver qualquer um destes sintomas durante o tratamento com Famvir.

#### **Informações importantes sobre alguns componentes de Famvir**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, por exemplo lactose, contacte-o antes de tomar este medicamento. Os comprimidos de Famvir 125 mg, 250 mg e 500 mg (específico de cada país) contêm lactose.

### **3. COMO TOMAR FAMVIR**

Tomar Famvir sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose diária e a duração do tratamento dependerão do tipo de infecção viral que tem - ver abaixo. O seu médico irá prescrever a dose correcta para si.
- Para obter os melhores resultados inicie o medicamento o mais cedo possível após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas.
- Não tenha contactos sexuais com ninguém se tiver sintomas de herpes genital – mesmo que tenha iniciado o tratamento com Famvir, uma vez que pode passar a infecção por herpes ao seu parceiro.
- Se tem ou teve problemas de rins, o seu médico pode decidir dar-lhe uma dose mais baixa de Famvir.

### **Posologia para zona**

Se tem um sistema imunitário normal, a dose recomendada é:

- um comprimido de 500 mg, três vezes por dia, durante sete dias.

Se tem um sistema imunitário debilitado, a dose recomendada é:

- um comprimido de 500 mg três vezes por dia, durante dez dias.

### **Posologia para herpes genital**

A dose depende do estado do seu sistema imunitário e do estadio da sua infecção.

Se tem um sistema imunitário normal, as doses são as seguintes:

Para o *primeiro episódio*, a dose recomendada é:

- um comprimido de 250 mg três vezes por dia, durante cinco dias.

Para *tratar episódios posteriores*, a dose recomendada é:

- um comprimido de 125 mg duas vezes por dia, durante cinco dias.

Para *prevenir futuros episódios*, a dose recomendada é:

- um comprimido de 250 mg duas vezes por dia.

O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo necessitará de continuar a tomar os seus comprimidos.

Se tem um sistema imunitário debilitado, as doses são as seguintes:

Para *tratar o episódio actual*, a dose recomendada é:

- um comprimido de 500 mg duas vezes por dia, durante sete dias.

Para *prevenir episódios futuros*, a dose é:

- um comprimido de 500 mg duas vezes por dia.

O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo deverá continuar a tomar os seus comprimidos.

### **Se tomar mais Famvir do que devia**

No caso de ter tomado mais comprimidos do que lhe foi indicado ou se outra pessoa tiver acidentalmente tomado o seu medicamento, procure imediatamente o seu médico ou vá ao hospital para aconselhamento. Mostre-lhes a sua embalagem de comprimidos.

Tomar uma quantidade excessiva de Famvir pode afectar os rins. Em pessoas que já tenham problemas renais, isto pode, raramente, levar a insuficiência renal se a dose não for correctamente reduzida.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Famvir**

Se se tiver esquecido de tomar uma dose de Famvir, deve tomá-la logo que se lembre. Depois tome a sua próxima dose conforme programado. No entanto, não tome duas doses num intervalo de tempo

inferior a 1 hora, nesse caso pode saltar a dose esquecida. Além disso não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Famvir pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os efeitos secundários causados por Famvir são geralmente de intensidade ligeira a moderada.

A frequência dos possíveis efeitos secundários abaixo listados é definida usando a seguinte convenção:

- muito frequentes (afectam mais do que 1 utilizador em cada 10)
- frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em 100)
- pouco frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em 1.000)
- raros (afectam 1 a 10 utilizadores em 10.000)
- muito raros (afectam menos de 1 utilizador em 10.000).

Efeitos secundários graves do Famvir são:

- **Formação de bolhas com gravidade** na pele ou nas membranas mucosas dos lábios, olhos, boca, fossas nasais ou genitais (estes podem ser sinais de uma reacção alérgica cutânea grave, para a frequência ver abaixo).
- **Aparecimento inexplicável de nódos negros**, vermelhidão ou manchas púrpuras **inexplicáveis** na pele ou **hemorragia (sangramento) nasal** (estes podem ser sinais de uma diminuição das plaquetas sanguíneas, para a frequência ver abaixo).

Se sentir algum destes efeitos, **contacte um médico ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgência hospitalar mais próximo.**

Efeitos secundários muito frequentes

- Dores de cabeça

Efeitos secundários frequentes

- Sensação de indisposição (*náuseas, enjojo*)
- Vômitos
- Tonturas/ vertigens
- Sonolência
- Erupção cutânea
- Prurido
- Resultados alterados do teste da função hepática

Efeitos secundários pouco frequentes

- Confusão
- Reacções cutâneas graves.

Efeitos secundários raros

- Alucinações (ver ou ouvir coisas que na realidade não existem)
- Amarelecimento da pele e/ou dos olhos
- Baixa contagem de plaquetas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR FAMVIR

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Famvir após o prazo de validade impresso no rótulo. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- [A ser completado nacionalmente]
- Não utilize Famvir se verificar que a embalagem está danificada ou se apresentar sinais de deterioração.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Famvir

[A ser completado nacionalmente]

### Qual o aspecto de Famvir e conteúdo da embalagem

Comprimidos revestidos por película

[A ser completado nacionalmente]

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**