

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Famciclovir Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Famciclovir Sandoz 500 mg bevat 500 mg famciclovir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ovale, filmomhulde tabletten van 18,2 x 8,6 mm met aan beide zijden een breukstreep.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften. Gebruik tabletten van een lagere sterkte, indien beschikbaar.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Varicella zoster virus (VZV) infecties - herpes zoster

Famciclovir is geïndiceerd voor:

- de behandeling van herpes zoster en zoster ophthalmicus bij immunocompetente volwassenen (zie rubriek 4.4)
- de behandeling van herpes zoster bij immunogecompromitteerde volwassenen (zie rubriek 4.4).

Herpes simplex virus (HSV) infecties – genitale herpes

Famciclovir is geïndiceerd voor:

- de behandeling van een eerste periode van genitale herpes bij immunocompetente volwassenen
- de behandeling van recidiverende perioden van genitale herpes bij immunogecompromitteerde volwassenen
- onderdrukking van recidiverende genitale herpes bij immunocompetente en immunogecompromitteerde volwassenen.

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij HSV-geïnfecteerde patiënten die immunogecompromitteerd zijn voor andere zaken dan HIV-infectie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Herpes zoster bij immunocompetente volwassenen

Gedurende 7 dagen driemaal daags 500 mg.

De behandeling dient zo spoedig mogelijk na de diagnose van herpes zoster te starten.

Herpes zoster bij immunogecompromitteerde volwassenen

Gedurende 10 dagen driemaal daags 500 mg.

De behandeling dient zo spoedig mogelijk na de diagnose van herpes zoster te starten.

Herpes genitalis bij immunocompetente volwassenen

Eerste Herpes genitalis infecties:

Gedurende 5 dagen driemaal daags 250 mg

De eerste dosis dient zo spoedig mogelijk na de diagnose van de infectie te worden toegediend.

Recidiverende herpes genitalis infectie bij immunogecompromitteerde volwassenen

Recidiverende Herpes genitalis infecties:

Gedurende 7 dagen tweemaal daags 500 mg.

De behandeling dient zo spoedig mogelijk te starten na het optreden van prodromale symptomen (zoals tintelend gevoel, jeuk, brandend gevoel of pijn) of na het optreden van laesies.

Onderdrukking van recidiverende herpes genitalis infecties bij immunocompetente volwassenen

Tweemaal daags 250 mg. De suppressieve behandeling moet gestopt worden na maximaal 12 maanden van antivirale behandeling om zo de recidiverende frequentie en ernst te kunnen herbeoordelen. De minimale periode van herbeoordeling moet twee recidieven bevatten. Patiënten die een significante aandoening houden dienen de suppressieve behandeling voort te zetten.

Onderdrukking van recidiverende herpes genitalis infecties bij immunogecompromitteerde volwassenen

500 mg tweemaal daags.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Omdat een verminderde penciclovirkleding gerelateerd is aan een verminderde nierfunctie, gemeten met behulp van de creatinineklaring, moet men bij patiënten met een verminderde nierfunctie extra opletten met het bepalen van de dosering. Dosisaanbevelingen voor volwassenen met een verminderde nierfunctie staan in tabel 1.

Tabel 1. Dosisaanbevelingen voor volwassenen met een verminderde nierfunctie.

Indicatie en nominaal dosisschema	Creatinineklaring [ml/min]	Aangepast dosisschema
<i>Herpes zoster bij immunocompetente volwassenen</i>		
500 mg driemaal daags gedurende 7 dagen	≥ 60	500 mg driemaal daags gedurende 7 dagen
	40 tot 59	500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen
	20 tot 39	500 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen
	< 20	250 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen

	Haemodialyse patiënten	250 mg na elke dialyse gedurende 7 dagen
<i>Herpes zoster in immunogecompromitteerde volwassenen</i>		
500 mg driemaal daags gedurende 10 dagen	≥ 60	500 mg driemaal daags gedurende 10 dagen
	40 tot 59	500 mg tweemaal daags gedurende 10 dagen
	20 tot 39	500 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen
	< 20	250 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen
	Haemodialyse patiënten	250 mg na elke dialyse gedurende 10 dagen
<i>Herpes genitalis bij immunocompetente volwassenen – eerste episode van herpes genitalis infectie</i>		
250 mg driemaal daags gedurende 5 dagen	≥ 40	250 mg driemaal daags gedurende 5 dagen
	20 tot 39	250 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen
	< 20	250 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen
	Haemodialyse patiënten	250 mg na elke dialyse gedurende 5 dagen
<i>Herpes genitalis bij immunogecompromitteerde volwassenen – recidiverende herpes genitalis infectie</i>		
500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen	≥ 40	500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen
	20 tot 39	500 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen
	< 20	250 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen
	Haemodialyse patiënten	250 mg na elke dialyse gedurende 7 dagen
<i>Onderdrukking van recidiverende herpes genitalis infecties bij immunocompetente volwassenen</i>		
250 mg tweemaal daags	≥ 40	250 mg tweemaal daags
	20 tot 39	125 mg tweemaal daags*
	< 20	125 mg tweemaal daags*
	Haemodialyse patiënten	125 mg na elke dialyse*
<i>Onderdrukking van recidiverende herpes genitalis infecties bij immunogecompromitteerde volwassenen</i>		
500 mg tweemaal daags	≥ 40	500 mg tweemaal daags
	20 tot 39	500 mg eenmaal daags
	< 20	250 mg eenmaal daags
	Haemodialyse patiënten	250 mg na elke dialyse

* De aanbevolen dosis van 125 mg is niet mogelijk met Famciclovir Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte beschikbaar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie die hemodialyse ondergaan

Na een 4 uur-durende hemodialyse is er een verlaging van 75% van de penciclovir

plasmaconcentraties, daarom moet famciclovir meteen na dialyse worden toegediend. De aanbevolen doseringen voor hemodialysepatiënten staan in tabel 1.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Aanpassing van de dosering is niet vereist, tenzij er sprake is van een gestoorde nierfunctie.

Pediatrische populatie

Famciclovir wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar omdat de gegevens over de veiligheid en werkzaamheid ontbreken.

Negroïde patiënten

Een gerandomiseerde, multicentrum, dubbelblinde studie waarin de werkzaamheid van een enkele dagbehandeling (1000 mg b.i.d.) met famciclovir in vergelijking met placebo bij patiënt-geïnitieerde episodische behandeling van recidiverende genitale herpes bij immunocompetente negroïde patiënten, toonde geen verschil in effectiviteit tussen patiënten die gedurende 1 dag tweemaal 1000 mg famciclovir kregen en placebo. Er traden geen onverwachte of nieuwe bevindingen met betrekking tot de veiligheid in dit onderzoek bij negroïde patiënten op.

Dit gebrek aan effectiviteit in de enkele dagbehandeling kan niet geëxtrapoleerd worden naar het behandelingsschema bij negroïde patiënten voor de geregistreerde indicaties.

Wijze van toediening

Famciclovir kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of penciclovir (zie rubriek 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 4.2 en 4.9).

Gebruik bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Famciclovir is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. De omzetting van famciclovir naar zijn actieve metaboliet penciclovir kan vertraagd zijn bij deze patiënten wat resulteert in een lagere penciclovir plasmaconcentratie. Dit zorgt voor een verminderde werkzaamheid van famciclovir.

Gebruik bij de behandeling van zoster

Wanneer de orale therapie onvoldoende blijkt, moet intraveneuze antivirale therapie overwogen worden.

Patiënten met gecompliceerde herpes zoster, zoals degene met viscerale betrekking, gegeneraliseerde zoster, motorneuropathieën, encefalitis en cerebrovasculaire complicaties moeten behandeld worden met intraveneuze antivirale therapie.

Vooraf immunogecompromitteerde patiënten met oftalmische zoster of deze met een hoog risico op uitbreiding van de aandoening en betrokkenheid van viscerale organen moeten behandeld worden met intraveneuze antivirale therapie.

Overdragen van genitale herpes

Patiënten moeten geslachtsgemeenschap vermijden als er symptomen aanwezig zijn, ook wanneer een antivirale behandeling is gestart. Tijdens onderdrukkende behandeling met antivirale middelen is de frequentie van virale overdracht significant minder. Overdracht is echter nog steeds mogelijk. Daarom is het nodig om als toevoeging van de behandeling met famciclovir de patiënt maatregelen te laten treffen voor veiliger seksueel contact.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op famciclovir

Er zijn geen klinische significante interacties geïdentificeerd.

Gelijktijdig gebruik van probenecid kan leiden tot verhoogde penciclovir-plasmaconcentraties, de actieve metaboliet van famciclovir, door middel van competitie voor eliminatie.

Daarom moeten patiënten die 500 mg famciclovir driemaal daags krijgen toegediend met probenecid gecontroleerd worden op toxiciteit. Als patiënten ernstige duizeligheid, slaperigheid, verwardheid of andere verstoringen van het centraal zenuwstelsel tonen kan er overwogen worden om de famciclovir dosis van 250 mg driemaal daags te verlagen.

Famciclovir heeft aldehyde-oxidase nodig om omgezet te worden in penciclovir, zijn actieve metaboliet. *In vitro* is raloxifen een potente remmer van dit enzym. Gelijktijdige toediening van raloxifen kan een effect hebben op de vorming van penciclovir en dus een effect hebben op famciclovir. Wanneer raloxifen gelijktijdig met famciclovir wordt toegediend, zal de klinische werkzaamheid van de antivirale therapie moeten worden opgevolgd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan onvoldoende gegevens (minder dan 300 zwangerschappen) met betrekking tot het gebruik van famciclovir door zwangere vrouwen. Gebaseerd op deze minimale hoeveelheid informatie gaf cumulatieve analyse van zowel prospectieve als retrospectieve zwangerschappen geen bewijs dat het geneesmiddel specifieke foetale defecten of congenitale misvormingen veroorzaakt.

Uit dierproeven blijkt dat er geen embryotoxische of teratogene effecten zijn bij famciclovir of penciclovir (de actieve metabooliet van famciclovir). Famciclovir dient tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden tenzij potentieel voordeel van de behandeling voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor het kind.

Borstvoeding

Het is onbekend of famciclovir wordt uitgescheiden met de moedermelk. Uit dierproeven is gebleken dat penciclovir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als de aandoening van de vrouw eist dat Famciclovir dient te worden gebruikt, moet overwogen worden om het geven van borstvoeding te stoppen.

Vruchtbaarheid

Klinische gegevens indiceren niet dat famciclovir een effect heeft op de mannelijke vruchtbaarheid na een langdurige behandeling met een orale dosis van 250 mg tweemaal daags.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Indien patiënten duizeligheid, slaperigheid, verwardheid of andere centrale zenuwstelselstoornissen ervaren tijdens de behandeling met famciclovir, moeten zij geen auto besturen en/of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Hoofdpijn en misselijkheid zijn voorgekomen in klinische studies. Deze zijn vaak licht tot gematigd van aard en komen voor met een gelijke incidentie bij patiënten die een placebobehandeling ondergaan. De andere bijwerkingen zijn toegevoegd naar aanleiding van postmarketing ervaring.

In totaal kregen 1587 patiënten famciclovir in aanbevolen doses toegediend in placebo- (n=657) en actief-(n=930) gecontroleerde studies. Deze klinische studies zijn retrospectief beoordeeld om een frequentie categorie voor alle bijwerkingen te verkrijgen zoals hieronder staat. Voor bijwerkingen die niet zijn voorgekomen in deze studies wordt de bovenste waarde voor de 95% betrouwbaarheidsinterval niet boven de 3/X verwacht (gebaseerd op de “regel van drie”) waarbij X het totale aantal deelnemers is (n=1587).

De volgende bijwerkingen (zie tabel 2) kunnen voorkomen gedurende het gebruik van famciclovir, onderverdeeld in de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2, Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden	Trombocytopenie
Psychische stoornissen	
Soms	Verwardheid
Zelden	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn

Vaak	Duizeligheid, slaperigheid
Niet bekend	Toevallen*
Hartaandoeningen	
Zelden	Palpitaties
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, braken, buikpijn, diarree
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Abnormale leverfunctietesten
Zelden	Cholestatische geelzucht
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Anafylactische shock*, anafylactische reacties*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Uitslag, jeuk
Soms	Urticaria, ernstige huidreacties* (zoals erythema multiforme, Stevens- Johnson Syndroom, toxische epidermale necrolyse), angio-oedeem (zoals gezichtsoedeem, ooglidooedeem, periorbitaal oedeem, farynxoedeem).
Niet bekend	Overgevoeligheidsvasculitis*

* Niet voorgekomen in klinische studies, deze categorie is gebaseerd op de “regel van drie”.

In het algemeen waren de bijwerkingen bij immunogecompromitteerde patiënten uit de klinische studies gelijk aan deze die voorkomen bij de immunogecompromitteerde populatie. Misselijkheid, braken en abnormale leverfunctietesten zijn meer frequent voorgekomen, vooral bij hogere doses.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering met famciclovir. In geval van overdosering dient waar nodig een symptomatische en ondersteunende behandeling gegeven te worden.

Een acuut nierfunctiestoornis is zelden waargenomen bij patiënten met een onderliggende nieraandoening waarbij de famciclovir-dosering niet was aangepast aan de mate van de verminderde nierfunctie.

Penciclovir is dialyseerbaar. Na een vier uur durende hemodialyse zijn de plasmaconcentraties met ongeveer 75% verminderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Nucleosiden en nucleotiden, met uitzondering van reverse-transcriptaseremmers, ATC-code: J05A B09.

Werkingsmechanisme

Famciclovir is een orale pro-drug van penciclovir. Na absorptie wordt famciclovir *in vivo* snel omgezet in penciclovir, waarvan de werkzaamheid tegen *herpes simplex* (HSV) (type 1 en 2), *varicella zoster* (VZV), *Epstein-Barr* virus en cytomegalovirus *in vitro* is aangetoond.

Het antivirale effect van oraal toegediend famciclovir is in verschillende dierstudies aangetoond: dit effect is het gevolg van de *in vivo* omzetting in penciclovir. In viraal-geïnfekteerde cellen fosforyleert het virale thymidinekinase (TK) penciclovir tot een monofosfaat dat wordt omgezet tot penciclovirtrifosfaat door cellulaire kinasen. Penciclovirtrifosfaat houdt zich meer dan 12 uur op in geïnfekteerde cellen waar het de replicatie van viraal DNA remt door competitieve inhibitie met deoxyguanosinetrifosfaat op het groeiende virale DNA, waardoor het de vermenigvuldiging van het virus remt. In niet-geïnfekteerde cellen die behandeld worden met penciclovir zijn concentraties van penciclovirtrifosfaat nauwelijks waarneembaar. Als gevolg hiervan is het niet aanneembaar dat niet-geïnfekteerde cellen worden aangetast door therapeutische concentraties penciclovir.

Resistentie

De meest voorkomende vorm van resistentie van HSV-stammen tegen aciclovir is een deficiëntie in de synthese van het enzym thymidinekinase (TK). Van dergelijke stammen kan verwacht worden dat ze kruisresistentie hebben tegen zowel penciclovir als aciclovir.

Resultaten van 11 wereldwijde klinische studies met penciclovir (topicaal of intraveneuze formuleringen) of famciclovir bij immunocompetente of immunogecompromitteerde patiënten inclusief studies waarbij 12 maanden werd behandeld met famciclovir, tonen in het algemeen een kleine frequentie van penciclovirresistente isolaten: 0,2% (2/913) bij immunocompetente patiënten en 2,1% (6/288) bij immunogecompromitteerde patiënten. De resistente isolaten werden vooral gevonden in het begin van de behandeling of bij de placebogroep waarbij resistentie voorkwam tijdens of na de behandeling met famciclovir of penciclovir bij enkel 2 immunogecompromitteerde patiënten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In placebogecontroleerde en actiefgecontroleerde studies bij zowel immunocompetente als immunogecompromitteerde patiënten met ongecompliceerde herpes zoster is famciclovir effectief in het genezen van de laesies. In een actiefgecontroleerde klinische studie is famciclovir effectief in de behandeling van ofthalmische zoster bij immunocompetente patiënten.

De werkzaamheid van famciclovir bij immunocompetente patiënten met eerste episode genitale herpes is aangetoond in drie actiefgecontroleerde studies. Famciclovir is aangetoond effectief in twee placebogecontroleerde studies bij immunocompetente patiënten en in één actiefgecontroleerde studie bij HIV-geïnfekteerde patiënten met terugkomende genitale herpes.

Twee placebo-gecontroleerde 12 maanden durende studies in immunocompetente patiënten met terugkomende genitale herpes tonen dat famciclovirbehandelde patiënten een significante daling in het terugkomen hebben in vergelijking met patiënten behandeld met een placebo. Placebogecontroleerde en niet-gecontroleerde studies met een duur tot 16 weken toonden aan dat

famciclovir effectief was bij de onderdrukking van terugkomende herpes genitalis in HIV-geïnficeerde patiënten. De placebogecontroleerde studie toonde aan dat famciclovir significant de dagelijkse proportie van zowel symptotische als asymptomatische HSV-shedding verlaagde.

Pediatrische patiënten

Experimentele orale granules famciclovir zijn onderzocht bij 169 pediatrische patiënten van 1 maand tot <12 jaar. Honderd van deze patiënten waren 1 tot <12 jaar oud en werden behandeld met famciclovir orale granules (doses van 150 mg tot 500 mg) ofwel tweemaal daags (47 patiënten met virale herpes simplex infectie) ofwel driemaal daags (53 patiënten met waterpokken) gedurende 7 dagen. De overgebleven 69 patiënten (18 patiënten van 1 tot <12 maanden, 51 patiënten van 1 tot <12 jaar) deden mee aan een enkele dosis farmacokinetische en veiligheidsonderzoeken waarbij famciclovir orale granules (doses van 25 mg tot 500 mg) werden gebruikt. Gewichtsafhankelijke famciclovirdoses werden geselecteerd zodat de systemische blootstelling van penciclovir gelijk is aan de systemische blootstelling van penciclovir bij volwassenen na een toediening van 500 mg famciclovir.

Een van deze studies bevat een controle groep, daarom is een conclusie over de werkzaamheid van de onderzochte middelen niet mogelijk. Het veiligheidsprofiel was gelijk aan dat van volwassenen. De systemische blootstelling van het geneesmiddel bij kinderen jonger dan 6 maanden was laag, daarom kan de vaststelling van de veiligheid van famciclovir in deze groep worden uitgesloten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene karakteristieken

Absorptie

Famciclovir is een orale pro-drug van de antivirale werkzame stof penciclovir. Na orale toediening wordt famciclovir snel en uitvoerig geabsorbeerd en omgezet naar penciclovir. De biologische beschikbaarheid van penciclovir na orale toediening van famciclovir was 77%. Gemiddelde piekplasmaconcentraties van penciclovir na een orale dosis famciclovir van 125 mg, 250 mg, 500 mg en 750 mg was respectievelijk 0,8 microgram/ml, 1,6 microgram/ml, 3,3 microgram/ml en 5,1 microgram/ml en kwam voor met een gemiddelde tijd van 45 minuten post-dosis.

Plasmaconcentratie-tijd grafieken van penciclovir zijn gelijk bij enkele dosering en herhaalde dosering (driemaal daags, tweemaal daags), wat indiceert dat er geen opstapeling van penciclovir is bij herhaalde dosering met famciclovir.

De mate van systemische beschikbaarheid (AUC) van penciclovir van orale famciclovir wordt niet gewijzigd door de inname van voedsel.

Distributie

Penciclovir en de 6-desoxyprecursor van deze stof binden zich zwak (<20%) aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie en eliminatie

Famciclovir wordt voornamelijk als penciclovir en de 6-desoxyprecursor daarvan uitgescheiden in de urine. Er wordt geen onveranderd famciclovir aangetroffen in de urine. Tubulaire secretie draagt bij aan de renale eliminatie van penciclovir.

De terminale plasmahalfwaardetijd van penciclovir bedraagt ongeveer 2 uur, zowel na een éénmalige als na herhaalde doses.

Gegevens uit klinische studies tonen geen potentiële inductie van cytochroom P450 enzymen en inhibitie van CYP3A4.

Kenmerken bij speciale patiëntengroepen

Patiënten met herpes zoster infectie

Ongecompliceerde herpes zoster wijzigt de farmacokinetiek van penciclovir niet significant gemeten na een orale toediening famciclovir. De terminale plasmahalfwaardetijd van penciclovir bij patiënten met herpes zoster was respectievelijk 2,8 uur en 2,7 uur na een enkele en herhaalde dosis famciclovir.

Patiënten met nierinsufficiëntie

De ogenschijnlijke plasmaklaring, renale klaring en plasma-eliminatiesnelheidsconstante van penciclovir verlaagde lineair bij het slechter worden van de nierfunctie, zowel na een enkele als herhaalde dosis. Het aanpassen van de dosis is nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Milde tot matige leverinsufficiëntie heeft geen effect op de mate van systemische blootstelling van penciclovir gevolgd door orale toediening van famciclovir. Een dosisaanpassing is niet aanbevolen bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4). De farmacokinetiek van penciclovir is niet beoordeeld bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Omzetting van famciclovir naar de werkzame stof penciclovir kan minder zijn bij deze patiënten wat resulteert in een lagere penciclovir-plasmaconcentratie, en dus waarschijnlijk in een verminderde werking van famciclovir.

Pediatische populatie

Herhaalde orale doses famciclovir (250 of 500 mg driemaal daags) bij pediatische patiënten (6 tot 11 jaar) met hepatitis B infectie had geen merkbaar effect op de farmacokinetiek van penciclovir in vergelijking met de gegevens bij enkele doses. Er was geen accumulatie van penciclovir.

Bij kinderen (1-12 jaar) met herpes simplex virusinfectie of waterpokken die een enkele dosis famciclovir kregen (zie rubriek 5.1) was de penciclovirklaring niet-lineair verhoogd met het lichaamsgewicht. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van penciclovir lijkt te dalen bij lagere leeftijd van gemiddeld ongeveer 1,6 uur bij patiënten van 6-12 jaar tot 1,2 uur bij patiënten van 1- <2 jaar.

Oudere patiënten (≥65 jaar)

Gebaseerd op het vergelijken van cross-over studies is bij oudere patiënten (65-79 jaar) in vergelijking met jongere vrijwilligers de gemiddelde penciclovir-AUC ongeveer 30% hoger en de renale klaring van penciclovir ongeveer 20% lager na orale toediening van famciclovir. Een deel

van dit verschil is te wijten aan verschillen in de nierfunctie tussen de twee leeftijdsgroepen. Een dosisaanpassing is niet nodig behalve als de nierfunctie is gewijzigd (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Er zijn kleine verschillen tussen mannen en vrouwen wat betreft de renale klaring van penciclovir en worden toegewezen aan de verschillen in nierfunctie tussen mannen en vrouwen. Een dosisaanpassing naar aanleiding van het geslacht is niet aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie en herhaalde dosistoxiciteit toonden geen speciale gevaren voor de mens.

Genotoxiciteit

In een serie van *in vivo* en *in vitro* testen, bestemd om genmutatie, chromosomale schade en te herstellen schade aan DNA te detecteren, is gebleken dat famciclovir niet genotoxisch is. Van penciclovir is aangetoond, evenals voor andere substanties van deze groep, dat het chromosomale beschadiging kan veroorzaken. Daarentegen veroorzaakt het geen genmutaties in bacteriële en zoogdiercelsystemen, noch zijn er aanwijzingen voor een toename van DNA-herstel *in vitro*.

Carcinogeniteit

Bij vrouwelijke ratten die maximale doses kregen, werd een verhoogde incidentie van adenocarcinomen van het borstweefsel waargenomen, een veel voorkomende tumor bij het type ratten dat bij deze onderzoeken wordt gebruikt. Er was geen effect op de incidentie van neoplasmie bij mannelijke ratten of bij muizen van beide seksen.

Reproductietoxiciteit

Verminderde vruchtbaarheid (inclusief histopathologische veranderingen in de testes, gewijzigde morfologie van het sperma, verminderde zaadconcentratie en bewegelijkheid en verminderde vruchtbaarheid) komen voor bij mannelijke ratten die 500 mg/kg/dag kregen toegediend. Verder zijn er degeneratieve veranderingen van het testiculair epitheel voorgekomen in algemene toxiciteitsstudies. Deze bevinding was omkeerbaar en is ook voorgekomen bij andere middelen van deze klasse.

Dierstudies indiceren geen negatief effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Gepregelatineerd zetmeel
Natriumlaurylsulfaat
Microkristallijne cellulose
Croscarmellosenatrium
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Stearinezuur

Tabletomhulling:

Hypromellose (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 4000
Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips (PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking)

Verpakkingsgrootten:
21 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 103803

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van vergunning: 30 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024