

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Famciclovir Double-e Pharma 125 mg, filmomhulde tabletten.
Famciclovir Double-e Pharma 250 mg, filmomhulde tabletten.
Famciclovir Double-e Pharma 500 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat respectievelijk 125 mg, 250 mg of 500 mg famciclovir.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

125 mg: witte tot gebroken witte, ronde, filmomhulde tabletten met de opdruk 8117 aan de ene kant en 93 aan de andere kant.

250 mg: witte tot gebroken witte, ronde, filmomhulde tabletten.

500 mg: witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten.

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 immunogecompromiteerde volwassenen (zie rubriek 4.4).

Herpes simplex virus (HSV) infecties – genitale herpes

Famciclovir is geïndiceerd voor:

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

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij HSV-geïnfecteerde patiënten die

immunogecompromiteerd zijn voor ander zaken dan HIV-infectie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Herpes zoster en zoster ophthalmicus bij immunocompetente volwassenen

Gedurende 7 dagen driemaal daags 500 mg.

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

Herpes zoster bij immunogecompromiteerde 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 infecties:

Gedurende 5 dagen tweemaal daags 125 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.

Recidiverende herpes genitalis infectie bij immunogecompromiteerde 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 immunogecompromiteerde volwassenen 500 mg tweemaal daags.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Omdat een verminderde penciclovirkларing gerelateerd is aan een verminderde nierfunctie, gemeten met behulp van de creatinineklarung, 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 bij immunogecompromiteerde 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 immunocompetente volwassenen – recidiverende herpes genitalis infectie</i>		
125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen	≥20	125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen
	<20	125 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen
	Haemodialyse patiënten	125 mg na elke dialyse gedurende 5 dagen
<i>Herpes genitalis bij immunogecompromiteerde volwassenen – recidiverende herpes genitalis infectie</i>		
500 mg driemaal daags gedurende 7 dagen	≥40	500 mg driemaal 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>		
<u>250 mg tweemaal daags</u>	≥40	<u>250 mg tweemaal daags</u>
	20 tot 39	<u>125 mg tweemaal daags</u>
	<20	<u>125 mg eenmaal daags</u>
	Haemodialyse patiënten	<u>125 mg na elke dialyse</u>
<i>Onderdrukking van recidiverende herpes genitalis infecties bij immunogecompromiteerde volwassenen</i>		
<u>500 mg tweemaal daags</u>	≥40	<u>500 mg tweemaal daags</u>
	20 tot 39	<u>500 mg eenmaal daags</u>
	<20	<u>250 mg eenmaal daags</u>
	Haemodialyse patiënten	<u>250 mg na elke dialyse</u>

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

De veiligheid en werkzaamheid van famciclovir bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet onderzocht. De beschikbare gegevens zijn te vinden in rubriek 5.1 en 5.2.

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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor penciclovir.

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

Klinische respons moet zorgvuldig worden opgevolgd, vooral bij immunogecompromiteerde patiënten.

Voorzichtigheid moet geboden worden bij een intraveneuze antivirale therapie wanneer de respons op een orale behandeling als onvoldoende wordt gezien.

Patiënten met gecompliceerde herpes zoster, zoals degene met viscerale betrekking, uitverspreide

zoster, motorneuropathieën, encefalitis en cerebrovasculaire complicaties moeten behandeld worden met intraveneuze antivirale therapie.

Vooraf immunogecompromiteerde patiënten met optalmische 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.

Hulpstoffen

Natrium

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 metabooliet 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 metabooliet. *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

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Er zijn geen gegevens die speciale aanbevelingen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd ondersteunen.

Patiënten met herpes genitalis moeten worden geadviseerd om geslachtsgemeenschap te vermijden wanneer symptomen aanwezig zijn, zelfs als de behandeling al gestart is. Het wordt aangeraden dat

geslachtsgemeenschap op een veilige manier plaatsvindt (zie rubriek 4.4).

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 metaboliet 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 (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 matig 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.

De globale gepoolde placebo- en actiefgecontroleerde klinische studies (n=2.326 voor de groep famciclovir) werden retrospectief beoordeeld om de frequenties voor alle hieronder genoemde bijwerkingen te bepalen. De volgende lijst specificeert de geschatte frequentie van de bijwerkingen gebaseerd op alle spontane meldingen en literatuurgevallen die voor famciclovir gemeld zijn sinds dit middel op de markt geïntroduceerd is.

De bijwerkingen (tabel 2) zijn ingedeeld onder de kopjes van de frequenties, waarbij de volgende conventie is gehanteerd: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2. Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketing spontane meldingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie

Psychische stoornissen

Soms: verwarde toestand (met name bij ouderen).

Zelden: hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: duizeligheid

Soms: slaperigheid (met name bij ouderen)

Niet bekend: insult*

Hartaandoeningen

Zelden: palpataties

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, buikpijn, diarree

Lever- en galaandoeningen

Vaak: abnormale leverfunctietesten

Zelden: cholestatische geelzucht

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: anafylactische shock*, anafylactische reactie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: uitslag, pruritus

Soms: angio-oedeem (bijv. gezichtsoedeem, ooglidoedeem, periorbitaaloedeem en farynxoedeem), urticaria

Niet bekend: ernstige huidreacties* (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse), hypersensitiviteitsvasculitis*

* Bijwerken die gemeld zijn na postmarketing ervaring met famciclovir via spontane case-reports en literatuurgevallen die niet in klinische studies gemeld zijn. Omdat deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld door een populatie van een onzekere grootte, is het niet mogelijk om een betrouwbare inschatting van de frequentie te maken. Daarom wordt de frequentie vermeld als 'niet bekend'.

In het algemeen waren de bijwerkingen bij immunogecompromiteerde patiënten uit de klinische studies gelijk aan deze die voorkomen bij de immunogecompromiteerde 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 acute 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 plasma-concentraties met ongeveer 75% verminderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nucleosiden en nucleotiden met uitzondering van reversibele transcriptase remmers
ATC-code: JO5A 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-virussen (HSV) (type 1 en 2), varicella-zoster-virus (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-geïnfecteerde cellen fosforyleert het virale thymidinekinase (TK) penciclovir tot een monofosfaat wat wordt omgezet tot penciclovir trifosfaat door cellulaire kinasen. Penciclovir-trifosfaat remt de replicatie van viraal DNA door competitieve inhibitie met deoxyguanosine trifosfaat op het groeiende virale DNA, waardoor het de vermenigvuldiging van het virus remt. Penciclovir-trifosfaat heeft een intracellulaire halfwaardetijd van 10 uur in HSV-1-, 20 uur in HSV-2- en 7 uur in VZV-geïnfecteerde in kweek gegroeide cellen. In niet-geïnfecteerde cellen die behandeld worden met penciclovir zijn concentraties van penciclovir-trifosfaat nauwelijks waarneembaar. Als gevolg hiervan is het niet aanneembaar dat niet-geïnfecteerde cellen worden aangetast door therapeutische concentraties penciclovir.

Resistentie

Net als aciclovir wordt penciclovir resistentie geassocieerd met mutaties voornamelijk in de thymidine kinase (TK) gen resulterend in een tekort of veranderde substraatspecificiteit van dit enzym en in veel mindere mate in het DNA polymerasegen. De meeste aciclovir resistente HSV en VZV klinische isolaten zijn ook resistent tegen penciclovir, maar kruisresistentie is niet universeel.

Resultaten van 11 wereldwijde klinische studies met penciclovir (topicaal of intraveneuze formulaties) of famciclovir bij immunocompetente of immunogecompromiteerde patiënten inclusief studies waarbij 12 maanden werd behandeld met famciclovir tonen in het algemeen een kleine frequentie van penciclovir-resistente isolaten: 0,2% (2/913) bij immunocompetente patiënten en 2,1% (6/288) bij immunogecompromiteerde 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 immunogecompromiteerde patiënten.

Klinische werkzaamheid

In placebogecontroleerde en actiefgecontroleerde studies bij zowel immunocompetente als immunogecompromiteerde patiënten met ongecompliceerde herpes zoster is famciclovir effectief in het oplossen van de laesies. In een actiefgecontroleerde klinische studie is famciclovir effectief in de behandeling van ophthalmische 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 placebo-gecontroleerde studies bij immunocompetente patiënten en in één actiefgecontroleerde studie bij HIV-geïnfecteerde 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 dat famciclovir effectief was bij de onderdrukking van terugkomende herpes genitalis in HIV-geïnfecteerde patiënten. De placebogecontroleerde studie toont dat famciclovir significant de dagelijkse proportie van zowel symptomatische als asymptomatische HSV-shedding verlaagd.

Pediatrische populatie

Experimentele orale granulen famciclovir zijn onderzocht bij 169 pediatrie 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.

Geen 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 gegevens

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 uitscheiding

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.

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 patiënten

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.

Nierinsufficiëntie

De ogenschijnlijke plasmaklaring, renale klaring en plasmaeliminatiesnelheidsconstante 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).

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.

Pediatrische populatie

Herhaalde orale doses famciclovir (250 of 500 mg driemaal daags) bij pediatrische 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 herpex 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.

Ouderen (≥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 veiligheid farmacologie 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 mutaties/chromosoomafwijkingen veroorzaakt in menselijke lymfocyten en in de L5178Y muislymfoomtest bij concentraties van minimaal 25 tot 100 keer, respectievelijk hoger dan de maximale concentratie bereikt in menselijke plasma na één orale dosis van 1500 mg famciclovir. Penciclovir was negatief in de bacteriële Ames-test en er waren geen aanwijzingen voor een toename van DNA herstel *in vitro*.

Penciclovir veroorzaakte een verhoogde incidentie van micronuclei in het beenmerg van muizen *in vivo* wanneer het intraveneus werd toegediend in doses die zeer giftig zijn voor het beenmerg (≥ 500 mg/kg, wat overeenkomt met ≥ 810 keer de maximale menselijke dosis op basis van lichaamsoppervlakte conversie).

Carcinogeniteit

Bij maximale doses bij vrouwelijke ratten werd een toename gezien in het voorkomen van adenocarcinomen in het borstweefsel, een veel voorkomend carcinoom bij ratten dat bij deze studies gebruikt wordt. Er was geen effect op de incidentie van neoplasie bij mannelijke ratten die behandeld werden met doses tot 240mg/kg/dag (overeenkomend met een humane equivalente dosis van 38,4 mg/kg of 1,3 keer de hoogste aanbevolen totale dagelijkse dosis van 1500 mg famciclovir of een patiënt met een lichaamsgewicht van 50 kg) of bij muizen van beide seksen bij doses tot 600 mg/kg/dag (overeenkomend met een humane equivalente dosis van 48 mg/kg of 1,6 keer de hoogste aanbevolen totale dagelijkse dosis).

Reproductieve toxiciteit

Verminderde vruchtbaarheid (inclusief histopathologische veranderingen in de testes, gewijzigde morfologie van het zaad, verminderde zaadconcentratie en bewegelijkheid en verminderde vruchtbaarheid) komen voor bij mannelijke ratten nadat zij gedurende 10 weken 500 mg/kg/dag toegediend kregen (overeenkomend met 80 mg/kg humane equivalente dosis of 2,7 keer de hoogste aanbevolen totale dagelijkse dosis). Verder was testiculaire toxiciteit voorgekomen in algemene toxiciteitstudies. Deze bevinding was omkeerbaar en is ook voorgekomen bij andere middelen van deze klasse. Dierstudies indiceren geen negatief effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid bij doses tot 1000 mg/kg/dag (overeenkomend met 160 mg/kg humane equivalente dosis of 5,3 keer de hoogste aanbevolen totale dagelijkse dosis).

Embryofoetale ontwikkelingsstudies toonden geen bewijs voor bijwerkingen bij orale doses famciclovir en intraveneuze doses penciclovir overeenkomend met 0,7 tot 5,3 keer de hoogste aanbevolen totale dagelijkse dosis famciclovir.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose (E460)

Colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Croscarmellose natrium
Natriumstearylfumaraat

Coating:

Titaandioxide (E171)
Polydextrose (E1200)
Hypromellose (E 464)
Triacetine (E1518)
Macrogol 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte opaak PVC/PE/Aclar – aluminium blisterverpakking

125 mg: 1, 10, 21 en 30 filmomhulde tabletten. Eenheidsafleververpakking (EAV) van 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

250 mg: 1, 12, 14, 15, 20, 21, 30, 56 en 60 filmomhulde tabletten. Eenheidsafleververpakking (EAV) van 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

500 mg: 1, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 56 en 60 filmomhulde tabletten. Eenheidsafleververpakking (EAV) van 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Double-E Pharma Ltd.
17 Corrig Road
Sandyford Dublin 18
Ierland

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

RVG 34066, filmomhulde tabletten 125 mg
RVG 34067, filmomhulde tabletten 250 mg
RVG 34068, filmomhulde tabletten 500 mg

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 11 juli 2008
Datum hernieuwing van de vergunning: 11 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 15 mei 2023.