


Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 0907 Pag. 1 van 10

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Famciclovir Actavis 125 mg, filmomhulde tabletten
Famciclovir Actavis 250 mg, filmomhulde tabletten
Famciclovir Actavis 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet van 125 mg, bevat 125 mg famciclovir.
Elke filmomhulde tablet van 250 mg, bevat 250 mg famciclovir.
Elke filmomhulde tablet van 500 mg, bevat 500 mg famciclovir.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

125 mg filmomhulde tabletten: witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van circa 7,6 mm.

250 mg filmomhulde tabletten: witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met aan één zijde een breukstreep en een diameter van circa 10,6 mm.

500 mg filmomhulde tabletten: witte, ovale, filmomhulde tabletten van 18,2 x 8,6 mm met aan beide zijden een breukstreep.

Famciclovir 250 mg, 500 mg filmomhulde tabletten:


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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van herpes genitalisinfecties (bij eerste en recidiverende episoden) bij immunocompetente patiënten.
- Onderdrukking van recidiverende herpes genitalisinfecties bij immunocompetente patiënten.
- Behandeling van herpes zosterinfecties van de huid en slijmvliezen bij immunocompetente patiënten bij wie een ernstig infectiebeloop wordt verwacht, inclusief herpes zoster ophthalmicus.
- Behandeling van herpes zoster- en herpes simplexinfecties bij immunogecompromitteerde patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 0907 Pag. 2 van 10

Volwassenen

Eerste episode van genitale herpesinfecties:

250 mg driemaal daags gedurende 5 dagen.

De eerste dosis moet zo snel mogelijk na het begin van de infectie worden ingenomen.

Recidiverende genitale herpesinfecties:

250 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen

Aanbevolen wordt de behandeling te beginnen tijdens de prodromale periode of zo snel mogelijk na het optreden van laesies.

Onderdrukking van genitale herpesinfecties bij immunocompetente patiënten:

250 mg tweemaal daags. De behandelduur hangt af van de ernst van de aandoening.

De behandeling dient periodiek, met tussenpozen van 6 tot 12 maanden, onderbroken te worden om mogelijke veranderingen in het natuurlijk verloop van de ziekte te kunnen waarnemen. Langdurig gebruik van famciclovir wordt niet aanbevolen.

Bij HIV-patiënten bleek een dosis van 500 mg tweemaal daags effectief te zijn (zie rubriek 5.1).

Herpes zosterinfecties, inclusief herpes zoster ophthalmicus bij immunocompetente patiënten:

500 mg driemaal daags gedurende 7 dagen of 750 mg tweemaal daags* gedurende 7 dagen..

In het algemeen wordt aanbevolen zo snel mogelijk (binnen 48 uur) na het ontstaan van de huiduitslag met de behandeling te beginnen.

Herpes zosterinfecties bij immunogecompromitteerde patiënten:

500 mg driemaal daags gedurende 10 dagen.

In het algemeen wordt aanbevolen zo snel mogelijk (binnen 48 uur) na het ontstaan van de huiduitslag met de behandeling te beginnen.

Herpes simplexinfecties bij immunogecompromitteerde patiënten:

500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen.

Aanbevolen wordt zo snel mogelijk na het optreden van laesies met de behandeling te beginnen.

Ouderen


Er is geen dosisaanpassing vereist, tenzij de nierfunctie verminderd is.

Kinderen

Famciclovir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er moet extra aandacht worden besteed aan de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis, aangezien een verminderde klaring van penciclovir optreedt als gevolg van een nierfunctiestoornis, die bepaald wordt op grond van de creatinineklaring (zie rubriek 4.9). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis wordt de volgende dosering aanbevolen:

Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 0907 Pag. 3 van 10

Immunocompetente patiënten

Voor de behandeling van herpes zosterinfecties of de eerste episode van genitale herpesinfecties:

Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosering
30-59	250 mg eenmaal daags
10-29	125 mg eenmaal daags

Voor de behandeling van acute recidiverende genitale herpesinfecties:

Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosering
30-59	250 mg eenmaal daags
10-29	125 mg eenmaal daags

Voor de onderdrukking van recidiverende genitale herpesinfecties:

Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosering
≥ 30	Geen dosisaanpassing
10-29	125 mg tweemaal daags

Immunogecompromitteerde patiënten

Voor de behandeling van herpes zosterinfecties:

Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosering
30-59	250 mg tweemaal daags
10-29	125 mg eenmaal daags

Voor de behandeling van herpes simplexinfecties:


Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosering
30-59	250 mg tweemaal daags
10-29	125 mg tweemaal daags

Als alleen serumcreatinine beschikbaar is dient een nomogram van de volgende formule (Cockcroft en Gault) te worden gebruikt om een schatting te maken van de creatinineklaring. Formule voor het schatten van de creatinineklaring (ml/min/1,73m²):

$$\frac{[140 - \text{leeftijd in jaren}] \times \text{gewicht (kg)} \times \text{hetzij } 88,5 \text{ (bij mannen), hetzij } 75,2 \text{ (bij vrouwen)}}{72 \times \text{serumcreatinine } (\mu\text{mol/l})}$$

Patiënten met een nierfunctiestoornis die hemodialyse ondergaan

Een doseringsinterval van 48 uur wordt aanbevolen voor hemodialysepatiënten gedurende de perioden tussen de dialyses. Famciclovir dient meteen na de dialyse te worden toegediend, aangezien 4 uur hemodialyse de plasmaconcentratie van penciclovir met ongeveer 75% verlaagt.

Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 0907 Pag. 4 van 10

De aanbevolen dosering is een standaarddosering bij de eerste episode of bij recidiverende genitale herpesinfecties en bij patiënten met herpes zoster.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Dosisaanpassing is niet vereist bij patiënten met een chronische leverziekte die goed onder controle is. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een gedecompenseerde chronische leveraandoening; daarom kunnen bij deze groep patiënten geen exacte doseringen worden aanbevolen.

Wijze van toediening

Orale toediening

Famciclovir kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Bij ernstig zieke patiënten wordt parenterale behandeling aanbevolen.

**Alleen relevant voor de sterkte van 750 mg*

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor famciclovir, penciclovir of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik

Er dient speciale aandacht te worden besteed aan patiënten met een verminderde nierfunctie, omdat dosisaanpassing nodig kan zijn (zie rubriek 4.2 en 4.9). Er zijn geen speciale voorzorgen vereist voor patiënten met een leverfunctiestoornis of voor oudere patiënten met een normale nierfunctie.

Genitale herpes is een seksueel overdraagbare ziekte. Om hun partner te beschermen, dienen de patiënten geslachtsgemeenschap te vermijden als er symptomen aanwezig zijn, ook als met een antivirale behandeling is begonnen.

Tijdens de behandeling met antivirale middelen is de frequentie van de virale verspreiding significant verminderd. De kans op overdracht is echter theoretisch nog steeds mogelijk. Daarom moeten patiënten de juiste maatregelen nemen om veilig te vrijen (d.w.z. een condoom gebruiken).


4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinisch significante interacties waargenomen. Probenecide en andere middelen die de renale fysiologie beïnvloeden zouden ook invloed kunnen hebben op de plasmaspiegels van penciclovir. Er dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met geneesmiddelen die via actieve tubulaire excretie worden uitgescheiden, zoals acetylsalicylzuur en ibuprofen.

Gegevens uit preklinisch onderzoek hebben aangetoond dat er geen inductie van cytochroom P450 optreedt. In een fase-I-onderzoek werden geen interacties waargenomen na gelijktijdige toediening van zidovudine en famciclovir.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 0907 Pag. 5 van 10

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van famciclovir/penciclovir bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben geen reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Famciclovir mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen van de behandeling voor de moeder opwegen tegen het mogelijke risico voor het kind.

Borstvoeding

Het is niet bekend of famciclovir/penciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Dierproeven hebben aangetoond dat famciclovir/penciclovir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Famciclovir mag niet tijdens de borstvoedingsperiode worden gebruikt.


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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van duizeligheid, slaperigheid, verwardheid of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel tijdens het gebruik van Famciclovir mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen worden in onderstaande tabel weergegeven, geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en ingedeeld naar frequentie:

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan niet beoordeeld worden op grond van de beschikbare gegevens)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid (voornamelijk bij ouderen)	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkheid, diarree, braken, buikpijn, obstipatie			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Toegenomen neiging tot zweten, pruritus		Ernstige huidreacties, bv. erythema multiforme, Stevens- Johnson-syndroom en toxische	

Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 0907 Pag. 6 van 10

			epidermale necrolyse; huiduitslag, urticaria.	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Koorts
Lever- en galaandoeningen			Geelzucht, afwijkende leverfunctietesten	
Psychische stoornissen		Verwardheid (voornamelijk bij ouderen)	Hallucinaties	

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering van famciclovir. Een melding van onbedoelde acute overdosering (10,5 g) was asymptomatisch. Bij een melding van chronisch gebruik (10 g/dag gedurende twee jaar) werd famciclovir goed verdragen. Bij overdosering dient, waar nodig, een ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gegeven.

Er is in zeldzame gevallen acuut nierfalen gemeld bij patiënten met een onderliggende nieraandoening bij wie de dosis famciclovir onvoldoende was verlaagd op geleide van de nierfunctie.

Penciclovir is dialyseerbaar, en na 4 uur hemodialyse zijn de plasmaconcentraties met ongeveer 75% verminderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN


5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Famciclovir is een pro-drug. Na absorptie wordt famciclovir snel omgezet in penciclovir, waarvan *in-vitro*-activiteit is aangetoond tegen *herpes simplex* (HSV) (type 1 en 2), *varicella zoster* (VZV) en *Epstein-Barr*-virussen. *In vitro* vertoont het geneesmiddel slechts een geringe activiteit tegen *cytomegalovirus*.

Het antiviraal effect van oraal toegediend famciclovir is in meerdere dieronderzoeken aangetoond, inclusief diverse onderzoeken met muizen met een HSV-infectie. *In vivo* is dit effect het gevolg van de omzetting in penciclovir. Penciclovir richt zich op viraal geïnfecteerde cellen, waarin het snel en efficiënt wordt omgezet in het trifosfaat door viraal thymidinekinase (TK).

Penciclovirtrifosfaat blijft langer dan 12 uur in de geïnfecteerde cellen, waar het de replicatie van viraal DNA remt; het heeft een halfwaardetijd van resp. 9, 10 en 20 uur in cellen die geïnfecteerd zijn met *varicella zoster*, *herpes simplex virus* type 1 en *herpes simplex virus*

Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 0907 Pag. 7 van 10

type 2. In niet-geïnficeerde cellen die met penciclovir behandeld worden zijn de concentraties penciclovirtrifosfaat nauwelijks waarneembaar. Daardoor is het onwaarschijnlijk dat niet-geïnficeerde cellen worden beïnvloed door therapeutische concentraties penciclovir.

De meest voorkomende vorm van resistentie van HSV-stammen door aciclovir is een verminderde productie van het enzym TK. Verwacht wordt dat dergelijke TK-deficiënte stammen kruisresistentie hebben tegen zowel penciclovir als aciclovir.

Uitkomsten van klinisch onderzoek naar penciclovir en famciclovir, inclusief onderzoek waarin patiënten gedurende vier maanden met famciclovir werden behandeld, hebben een geringe frequentie aangetoond van voor penciclovir resistente isolaten: 0,3% van de tot dusver in totaal 981 geteste isolaten en 0,19% van de 529 virusisolaten van immunogecompromitteerde patiënten. De resistente isolaten werden aan het begin van de behandeling of in een placebogroep gevonden; er was geen resistentie tijdens of na behandeling met famciclovir of penciclovir.

Zoals bij alle antiretrovirale middelen is waargenomen wordt verwacht dat bij sommige patiënten die langdurig worden behandeld resistentie kan ontstaan. De frequentie waarin dit optreedt is echter nog niet vastgesteld.

De effecten van famciclovir op de parameters die rechtstreeks aan het virus zijn gerelateerd, zoals virusverspreiding en huidlaesies, zijn aangetoond in klinisch onderzoek.

Een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met een immunodeficiëntie vanwege HIV heeft aangetoond dat famciclovir 500 mg tweemaal daags een significante vermindering veroorzaakte van het aantal dagen met zowel symptomatische als asymptomatische HSV (herpes simplex virus) -secretie.


In een groot klinisch onderzoek bleek famciclovir effectief te zijn bij de behandeling van herpes zoster ophthalmicus.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt famciclovir snel geabsorbeerd en in hoge mate omgezet in penciclovir. De biologische beschikbaarheid van penciclovir na orale toediening van famciclovir is 77%.

De gemiddelde maximale plasmaconcentraties van penciclovir, na orale doses van 125 mg, 250 mg en 500 mg famciclovir, waren resp. 0,8 microgram/ml, 1,6 microgram/ml en 3,3 microgram/ml, en deze werden gemiddeld 45 minuten na toediening bereikt. Bij ratten werd een geringe passage van de metabolieten door de bloed-hersenbarrière waargenomen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de klaring van penciclovir verminderd. De biologische beschikbaarheid van penciclovir wordt niet beïnvloed door een verminderde leverfunctie, maar de gemiddelde maximale plasmaspiegel is wel verlaagd. Inname met voedsel leidt tot lagere gemiddelde maximale concentraties penciclovir, zonder effect op de biologische beschikbaarheid.

De plasmaconcentratie/tijd-curven van penciclovir zijn na enkelvoudige en herhaalde (twee- of driemaal daagse) doseringen hetzelfde. De terminale plasmahalfwaardetijd van

<p>Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703</p>	
<p>Module 1 Administrative information and prescribing information</p>	
<p>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</p>	<p>Rev.nr. 0907 Pag. 8 van 10</p>

penciclovir is ongeveer 2 uur, zowel na een enkelvoudige als na herhaalde doses famciclovir. Er treedt geen accumulatie van penciclovir op na herhaalde toediening van famciclovir. Penciclovir en de 6-deoxy-precursor ervan worden zwak (<20%) aan plasmaproteïnen gebonden.

Famciclovir wordt voornamelijk geëlimineerd als penciclovir en de 6-deoxy-precursor, die in de urine worden uitgescheiden. Er wordt geen onveranderd famciclovir in de urine aangetroffen. De tubulaire secretie draagt bij aan de renale eliminatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

In onderzoeken van 2 jaar bij vrouwelijke ratten die de maximaal getolereerde dosis kregen (600 mg/kg/dag) werd een verhoogde incidentie van adenocarcinomen van het borstweefsel waargenomen, een veel voorkomende tumor bij het type ratten dat bij deze onderzoeken wordt gebruikt.

Bij een dosis die driemaal zo laag was (200 mg/kg/dag), en die overeenkomt met driemaal de blootstelling bij de mens na een therapeutische dosis (250 mg tweemaal daags) werd geen effect op de incidentie van tumoren waargenomen.

Er was geen effect op de incidentie van neoplasie bij mannelijke ratten of bij mannelijke of vrouwelijke muizen.

Hoewel de relevantie van deze bevindingen voor de mens onbekend is, is de veiligheidsmarge zeer gering. Bovendien wordt langdurig gebruik van famciclovir niet aanbevolen.

Genotoxiciteit

Bij een uitgebreide serie *in-vivo*- en *in-vitro*-testen bleek famciclovir niet genotoxisch te zijn. Zoals bij alle middelen uit deze klasse bleek penciclovir chromosomale beschadiging te veroorzaken, maar geen genmutatie in bacteriële en zoogdiercelsystemen, en ook waren er geen aanwijzingen van een verhoogd DNA-herstel *in vitro*.

Reproductietoxiciteit

Famciclovir werd door proefdieren goed verdragen. Zoals bij alle middelen uit deze klasse werden degeneratieve veranderingen van het testiculaire epitheel waargenomen.

Bij dieronderzoek werd een verminderde fertiliteit waargenomen bij mannelijke ratten die 500 mg/kg kregen. Er waren geen significante effecten op de fertiliteit bij vrouwelijke ratten die famciclovir kregen. Famciclovir blijkt geen significante effecten te hebben op de hoeveelheid, de morfologie of de motiliteit van de zaadcellen bij de man.


6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Gepregelatineerd zetmeel

Natriumlaurylsulfaat

<p>Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703</p>	
<p>Module 1 Administrative information and prescribing information</p>	
<p>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</p>	<p>Rev.nr. 0907 Pag. 9 van 10</p>

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Watervrij colloïdaal silicium
Stearinezuur

Tabletomhulling:

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

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:

125 mg: 10, 30, 56 tabletten
250 mg: 15, 21, 28, 30, 56 tabletten
500 mg: 14, 21, 30, 56 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen


Geen bijzondere vereisten

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

Famciclovir Actavis 125 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven onder RVG 102701
Famciclovir Actavis 250 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven

Famciclovir Actavis 125, 250 en 500 mg, filmomhulde tabletten RVG 102701, 102702, 102703	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 0907 Pag. 10 van 10

onder RVG 102702

Famciclovir Actavis 500 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven

onder RVG 102703

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

25 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST