

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Famciclovir Sandoz 125 mg, filmomhulde tabletten
Famciclovir Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Famciclovir Sandoz 125 mg bevat 125 mg famciclovir.
Elke tablet Famciclovir Sandoz 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.

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

Famciclovir Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten:
De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften. Gebruik tabletten van een lagere sterkte, indien beschikbaar.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Eerste episode van herpes genitalis infecties:

250 mg driemaal daags gedurende 5 dagen.

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

Recidiverende herpes genitalis infecties:

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 herpes genitalis infecties 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 natuurlijke 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.

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 Sandoz 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

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

Immunocompetente patiënten

Voor de behandeling van herpes zosterinfecties of de eerste episode van herpes genitalis infecties:

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

Voor de behandeling van acute recidiverende herpes genitalis infecties:

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

Voor de onderdrukking van recidiverende herpes genitalis infecties:

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

Immunogecompromitteerde patiënten

Voor de behandeling van herpes zosterinfecties:

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

Voor de behandeling van herpes simplexinfecties:

Creatinineklaring (ml/min/1,73 m 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/1,73 m²):

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

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.

De aanbevolen dosering is een standaarddosis bij de eerste episode of bij recidiverende herpes genitalis infecties 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 voor 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.

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). Voor patiënten met een leverfunctiestoornis of oudere patiënten met een normale nierfunctie zijn geen speciale voorzorgen nodig.

Herpes genitalis is een seksueel overdraagbare ziekte. Patiënten dienen geslachtsgemeenschap te vermijden als er symptomen aanwezig zijn, ook als met een antivirale behandeling is begonnen, om hun partner te beschermen.

Tijdens de behandeling met antivirale middelen is de frequentie van virale verspreiding significant verminderd. De kans op overdracht is echter theoretisch nog steeds aanwezig. Daarom dienen patiënten de juiste maatregelen te nemen voor een beschermde geslachtsgemeenschap (d.w.z. condooms 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 klaring 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

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van famciclovir/penciclovir bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben geen reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. Famciclovir dient tijdens de zwangerschap niet te 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 dient niet tijdens de borstvoedingsperiode te worden gebruikt.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van duizeligheid, slaperigheid, verwarring of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel tijdens het gebruik van Famciclovir Sandoz, 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 (≥1/100 tot <1/10)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid (voornamelijk bij ouderen)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, diarree, braken, buikpijn, obstipatie			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Toegenomen neiging tot zweeten, pruritus		Ernstige huidreacties, bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson- syndroom en toxische epidermale	

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

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering met 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 niet voldoende was verlaagd op basis van de nierfunctie.

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

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 antivirale effect van oraal toegediend famciclovir is in meerdere diermodellen aangetoond, waaronder diverse onderzoeken met muizen met een HSV-infectie. Dit effect is het gevolg van de *in vivo* omzetting in penciclovir. Penciclovir richt zich op viraal geïnfekteerde cellen, waarin het snel en efficiënt wordt omgezet in het trifosfaat door viraal thymidinekinase (TK).

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

simplex virus type 2. In niet-geïnfecteerde cellen die met penciclovir behandeld worden, zijn de concentraties penciclovirtrifosfaat nauwelijks waarneembaar. Daardoor is het onwaarschijnlijk dat niet-geïnfecteerde 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.

Resultaten van klinische studies met penciclovir en famciclovir, inclusief studies waarbij patiënten gedurende vier maanden met famciclovir werden behandeld, hebben een geringe frequentie aangetoond van 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 andere 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 en goed verdragen te worden 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 µg/ml, 1,6 µg/ml en 3,3 µg/ml, en ze 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 plasmapijgel is wel verlaagd. Inname met voedsel leidt tot lagere gemiddelde maximale concentraties van penciclovir, zonder effect op de biologische beschikbaarheid.

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

Carcinogeniteit

In 2 jaar durende studies 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), wat 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 muizen van beide seksen.

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.

Voor Penciclovir evenals voor andere middelen uit deze klasse, is aangetoond dat het chromosomale beschadiging kan veroorzaken, maar het veroorzaakt geen genmutaties 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 andere middelen uit deze klasse werden degeneratieve veranderingen van het testisepitheel 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 heeft geen significante effecten op de hoeveelheid, de morfologie of de beweeglijkheid van de zaden van de man.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Gepregelatineerd zetmeel
Natriumlaurylsulfaat
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
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: 30 tabletten

500 mg: 21 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

RVG 103802
RVG 103803

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

30 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST