

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Famciclovir 125 mg PCH, filmomhulde tabletten.  
Famciclovir 250 mg PCH, filmomhulde tabletten.  
Famciclovir 500 mg PCH, filmomhulde tabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat respectievelijk 125 mg, 250 mg of 500 mg famciclovir.  
Voor een 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 met de opdruk 8118 aan de ene kant en 93 aan de andere kant.

500 mg: witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met de opdruk 8119 aan de ene kant en 93 aan de andere kant.

## 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 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 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 eenmaal 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*

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

*Kinderen en jongeren*

Als gevolg van een tekort aan gegevens met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, wordt Famciclovir niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar

**Wijze van toediening**

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

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor famciclovir of voor één van de 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.

#### 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 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 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.

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% confidentie interval niet boven de 3/X verwacht (gebaseerd op de "regel van drie") waarbij X het totale aantal deelnemers is (n=1587).

De volgende bijwerkingen 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 ( $< 1/10.000$ ).

### *Psychische stoornissen*

Soms: verwardheid.

Zeer zelden: hallucinaties.

### *Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer vaak: hoofdpijn.

Vaak: duizeligheid, slaperigheid.

### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Vaak: misselijkheid, braken.

### *Lever- en galaandoeningen*

Vaak: abnormale leverfunctietesten

Zelden: cholestatische geelzucht.

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Vaak: uitslag, pruritus

Soms: urticaria, ernstige huidreacties\*, zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxisch epidermale necrolyse en erythema multiforme.

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

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.

## 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 houdt zich meer dan 12 uur op in geïnfecteerde cellen waar het de replicatie van viraal DNA remt door competitieve inhibitie met deoxyguanosine trifosfaat op het groeiende virale DNA, waardoor het de vermenigvuldiging van het virus remt. 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*

De meest voorkomende vorm van resistentie van HSV-stammen tegen aciclovir is een deficiëntie in de synthese van het enzym 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 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.

## 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.

#### *Metabolisme 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.

#### *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 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 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 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.

### Reproductieve toxiciteit

Verminderde vruchtbaarheid (inclusief histopathologische veranderingen in de testes, gewijzigde morfologie van het zaad, verminderde zaadconcentratie en beweeglijkheid en verminderde vruchtbaarheid) komen voor bij mannelijke ratten die 500 mg/kg/dag kregen toegediend. Verder zijn er degeneratieve veranderingen van het testiculaire epitheel 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.

## 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)  
Hyromellose (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

Pharmachemie BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

### 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 verlening van de vergunning: 11 juli 2008

Datum van hernieuwing van de vergunning: 11 september 2010

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 2 februari 2011