Famvir 250 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 250 mg Famciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 250 mg Filmtablette enthält 53,70 mg Lactose, wasserfrei: mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

125 mg: Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit dem Aufdruck „FAMVIR“ auf der einen und „125“ auf der anderen Seite.

250 mg: Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit dem Aufdruck „FAMVIR“ auf der einen und „250“ auf der anderen Seite.

500 mg: Weiße, ovale, bikonvexe Tablette mit dem Aufdruck „FV 500“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV) - Herpes zoster

Famvir ist angezeigt

- zur Behandlung von Herpes zoster und Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)
- zur Behandlung von Herpes zoster bei immunsupprimierten Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4)

Infektionen mit dem Herpes-simplex-Virus (HSV) - Herpes genitalis

Famvir ist angezeigt

- zur Behandlung von erstmalig auftretendem und von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen
- zur Behandlung von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen
- zur Suppressionsbehandlung von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten und immunsupprimierten Erwachsenen

Es wurden keine klinischen Studien bei immunsupprimierten Patienten mit einer HSV-Infektion durchgeführt, deren Immunschwäche eine andere Ursache als eine HIV-Infektion hatte (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Herpes zoster und Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Erwachsenen

500 mg dreimal täglich, sieben Tage lang.

Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose eines Herpes zoster oder Zoster ophthalmicus eingeleitet werden.

Herpes zoster bei immunsupprimierten Erwachsenen

500 mg dreimal täglich, zehn Tage lang.

Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose eines Herpes zoster eingeleitet werden.

Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen

Erstmalig auftretender Herpes genitalis: 250 mg dreimal täglich, fünf Tage lang. Es wird empfohlen, mit der Behandlung möglichst bald nach Diagnose des Herpes genitalis zu beginnen.

Episodische Behandlung von rezidivierendem Herpes genitalis: 125 mg zweimal täglich, fünf Tage lang. Es wird empfohlen, mit der Behandlung möglichst bald nach dem ersten Auftreten von Prodromalsymptomen (z.B. Kribbeln, Juckreiz, Brennen, Schmerzen) oder Läsionen zu beginnen.

Rezidivierender Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen

Episodische Behandlung eines rezidivierenden Herpes genitalis: 500 mg zweimal täglich, sieben Tage lang. Es wird empfohlen, mit der Behandlung möglichst bald nach dem ersten Auftreten von Prodromalsymptomen (z. B. Kribbeln, Juckreiz, Brennen, Schmerzen) oder Läsionen zu beginnen.

Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen

250 mg zweimal täglich. Die Suppressionsbehandlung sollte nach maximal 12-monatiger kontinuierlicher antiviraler Therapie abgesetzt werden, um Häufigkeit und Schwere der Rezidive erneut zu beurteilen. Diese Neubeurteilung sollte sich mindestens über zwei Rezidive erstrecken. Bei Patienten mit fortbestehender klinisch bedeutsamer Erkrankung kann die Suppressionsbehandlung wieder aufgenommen werden.

Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen

500 mg zweimal täglich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da eine eingeschränkte Nierenfunktion (bestimmt anhand der Kreatinin-Clearance) mit einer verringerten Clearance von Penciclovir einhergeht, ist die Dosierung bei dieser Patientengruppe besonders

sorgsam zu wählen. Die Dosierungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Anwendungsgebiet und nominale Dosierung	***Kreatinin-Clearance [ml/min]***	***Angepasste Dosierung***
Herpes zoster bei immunkompetenten Erwachsenen		
500 mg dreimal täglich 7 Tage lang	≥60	500 mg dreimal täglich 7 Tage lang
	40 bis 59	500 mg zweimal täglich 7 Tage lang
	20 bis 39	500 mg einmal täglich 7 Tage lang
	<20	250 mg einmal täglich 7 Tage lang
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 7 Tagen
Herpes zoster bei immunsupprimierten Erwachsenen		
500 mg dreimal täglich 10 Tage lang	≥60	500 mg dreimal täglich 10 Tage lang
	40 bis 59	500 mg zweimal täglich 10 Tage lang
	20 bis 39	500 mg einmal täglich 10 Tage lang
	<20	250 mg einmal täglich 10 Tage lang
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 10 Tagen
Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen - erstmals auftretender Herpes genitalis		
250 mg dreimal täglich 5 Tage lang	≥40	250 mg dreimal täglich 5 Tage lang
	20 bis 39	250 mg zweimal täglich 5 Tage lang
	<20	250 mg einmal täglich 5 Tage lang
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 5 Tagen
Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen - episodische Behandlung von rezidivierendem Herpes genitalis		
125 mg zweimal täglich 5 Tage lang	≥20	125 mg zweimal täglich 5 Tage lang
	<20	125 mg einmal täglich 5 Tage lang
	Hämodialysepatienten	125 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 5 Tagen
Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen - episodische Behandlung eines rezidivierenden Herpes genitalis		
500 mg zweimal täglich 7 Tage lang	≥40	500 mg zweimal täglich 7 Tage lang
	20 bis 39	500 mg einmal täglich 7 Tage lang
	<20	250 mg einmal täglich 7 Tage lang
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse über einen Zeitraum von 7 Tagen
Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen		
250 mg zweimal täglich	≥40	250 mg zweimal täglich
	20 bis 39	125 mg zweimal täglich
	<20	125 mg einmal täglich
	Hämodialysepatienten	125 mg nach jeder Dialyse
Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunsupprimierten Erwachsenen		
500 mg zweimal täglich	≥40	500 mg zweimal täglich
	20 bis 39	500 mg einmal täglich
	<20	250 mg einmal täglich
	Hämodialysepatienten	250 mg nach jeder Dialyse

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Hämodialyse

Da bei einer vierstündigen Hämodialyse die Plasmakonzentration von Penciclovir um bis zu 75% reduziert wurde, ist Famciclovir unmittelbar nach der Dialyse einzunehmen. Die empfohlenen Dosierungen für Hämodialysepatienten sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Zur Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten

vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Sofern keine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Famciclovir bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren konnte noch nicht bestätigt werden. Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Famvir kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Penciclovir.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Famciclovir nicht untersucht worden. Die Umwandlung von Famciclovir in dessen aktiven Metaboliten Penciclovir kann bei diesen Patienten gehemmt sein, was zu niedrigeren Penciclovir-Plasmakonzentrationen führt, sodass die Wirksamkeit von Famciclovir vermindert sein kann.

Behandlung von Herpes zoster

Das klinische Ansprechen sollte engmaschig überwacht werden, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten. Wenn das Ansprechen auf die orale Therapie als unzureichend angesehen wird, ist eine intravenöse antivirale Behandlung in Betracht zu ziehen.

Patienten mit komplizierten Herpes-zoster-Infektionen, d. h. solche mit Beteiligung innerer Organe, mit disseminiertem Zoster, motorischen Neuropathien, Enzephalitis oder zerebrovaskulären Komplikationen, sollten eine intravenöse antivirale Behandlung erhalten.

Immunsupprimierte Patienten mit Zoster ophthalmicus und Patienten mit hohem Risiko für eine Dissemination und Beteiligung innerer Organe sollten ebenfalls eine intravenöse antivirale Behandlung erhalten.

Übertragung von Herpes genitalis

Die Patienten sind dazu anzuhalten, trotz einer antiviralen Therapie keinen Geschlechtsverkehr zu haben, solange Symptome bestehen. Während der antiviralen Suppressionstherapie ist die Virusausscheidung erheblich reduziert. Dennoch ist auch dann eine Übertragung noch möglich. Neben der Behandlung mit Famciclovir sollten die Patienten daher mit geeigneten Maßnahmen für geschützten Geschlechtsverkehr („Safer Sex“) sorgen.

Sonstiges

Patienten mit seltenen erblichen Problemen wie Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Famvir 125 mg Filmtabletten und Famvir 250 mg Filmtabletten nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Famciclovir

Es wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen festgestellt.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann durch kompetitive Hemmung der Elimination zu erhöhten Plasmaspiegeln von Penciclovir, dem aktiven Metaboliten von Famciclovir, führen.

Patienten, die Famciclovir in einer Dosierung von 500 mg dreimal täglich zusammen mit Probenecid erhalten, sind daher auf Toxizität hin zu überwachen. Falls Patienten unter starkem Schwindel, Somnolenz, Verwirrtheit oder anderen zentralnervösen Störungen leiden, ist eine Dosisreduktion auf 250 mg Famciclovir dreimal täglich in Betracht zu ziehen.

Die Umwandlung von Famciclovir zu dessen aktivem Metaboliten Penciclovir ist auf die Gegenwart von Aldehydoxidase angewiesen. Raloxifen ist ein sehr potenter Inhibitor dieses Enzyms in vitro. Die gleichzeitige Anwendung von Raloxifen könnte die Bildung von Penciclovir und damit die Wirksamkeit von Famciclovir beeinträchtigen. Wenn Raloxifen zusammen mit Famciclovir gegeben wird, sollte die klinische Wirksamkeit der antiviralen Therapie überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Es liegen keine Daten vor, die spezielle Empfehlungen für gebärfähige Frauen belegen. Patienten mit Herpes genitalis sind dazu anzuhalten, trotz einer begonnen Therapie keinen Geschlechtsverkehr zu haben, solange Symptome bestehen. Patienten sollten daher mit geeigneten Maßnahmen für ge-

schützten Geschlechtsverkehr („Safer Sex“) sorgen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten (aus weniger als 300 Schwangerschaften) für die Anwendung von Famciclovir bei Schwangeren vor. Auf Grundlage dieser begrenzten Informationen hat die kumulative Analyse sowohl prospektiv als auch retrospektiv erfasster Schwangerschaften keine Hinweise darauf ergeben, dass das Arzneimittel spezifische fetale Schädigungen oder angeborene Fehlbildungen verursachen könnte. Tierexperimentelle Studien haben keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen von Famciclovir oder dessen aktivem Metaboliten Penciclovir gezeigt. Famciclovir darf während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Famciclovir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Tierexperimentelle Studien haben ein Übertreten von Penciclovir in die Milch gezeigt. Wenn eine Behandlung mit Famciclovir aufgrund des Zustandes der Frau erforderlich ist, kann eine Beendigung des Stillens erwogen werden.

Fertilität

Klinische Daten lassen keinen Einfluss von Famciclovir auf die männliche Fertilität nach oraler Langzeitbehandlung in einer Dosierung von 250 mg zweimal täglich erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Famvir Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder andere Störungen des zentralen Nervensystems auftreten, sollten jedoch weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien traten Kopfschmerzen und Übelkeit auf, in der Regel von geringem bis mittlerem Schweregrad und in vergleichbarer Häufigkeit wie bei den Patienten, die Placebo erhielten. Alle weiteren Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung festgestellt.

Die gepoolten globalen placebo- und verumkontrollierten klinischen Studien (n=2326 mit Famvir) wurden retrospektiv überprüft, um so für alle nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen eine Häufigkeitskategorie zu ermitteln. Die folgende Tabelle zeigt die geschätzte Häufigkeit von Nebenwirkungen basierend auf allen Spontanmeldungen und Literaturfällen, die für Famvir seit seiner Markteinführung berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 2) sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens in folgende Kategorien eingeteilt: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Spontanmeldungen nach der Markteinführung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten:	Thrombozytopenie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Verwirrtheit (vorwiegend bei älteren Patienten)
Selten:	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Somnolenz
Gelegentlich	Somnolenz (vorwiegend bei älteren Patienten)
Herzerkrankungen	
Selten	Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Anomale Leberfunktionswerte
Selten:	Cholestatischer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Ausschlag, Juckreiz
Gelegentlich:	Angioödem (z.B. Gesichtsödem, Augenlidödem, periorbitales Ödem, Pharynxödem), Urtikaria
Unbekannt	Schwerwiegende Hautreaktionen (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-

	Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse), leukozytoklastische Vaskulitis

Die in den Studien an immunsupprimierten Patienten beobachteten Nebenwirkungen waren insgesamt vergleichbar mit denen in der immunkompetenten Population. Übelkeit, Erbrechen und anomale Leberfunktionswerte wurden häufiger berichtet, besonders bei höheren Dosierungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http/www.basg.gv.at
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung mit Famciclovir liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Im Falle einer Überdosierung ist nach Bedarf supportiv und symptomatisch zu behandeln. In seltenen Fällen ist akutes Nierenversagen bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung gemeldet worden, bei denen die Dosierung nicht der reduzierten Nierenfunktion entsprechend angepasst worden war. Penciclovir ist dialysierbar; der Plasmaspiegel ist nach einer vierstündigen Hämodialyse um rund 75% verringert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase,
ATC-Code: JO5AB09

Wirkmechanismus

Famciclovir ist die oral einzunehmende Vorstufe von Penciclovir. Famciclovir wird *in vivo* rasch in Penciclovir umgewandelt, das *in vitro* gegen Herpes-simplex-Viren (HSV Typ 1 und 2), Varicella-Zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus und Zytomegalie-Virus aktiv ist.

Die antivirale Wirkung von oral verabreichtem Famciclovir ist in mehreren Tiermodellen nachgewiesen: Die Wirkung beruht auf der Umwandlung zu Penciclovir in vivo. In virusinfizierten Zellen phosphoryliert die virale Thymidinkinase (TK) Penciclovir zu einem Monophosphat, das wiederum durch zelluläre Kinasen zu Penciclovir-Triphosphat umgewandelt wird. Dieses Triphosphat hemmt die Verlängerung der viralen DNA-Kette durch kompetitive Hemmung des Einbaus von Desoxyguanosintriphosphat in die wachsende virale DNA, sodass die Replikation der Virus-DNA zum Stillstand kommt. In Zellkulturen hat Penciclovir Triphosphat eine intrazelluläre Halbwertszeit von 10 Stunden in HSV-1-, 20 Stunden in HSV-2- und 7 Stunden in VZV-infizierten Zellen. In nicht infizierten Zellen, die mit Penciclovir behandelt werden, ist Penciclovir-Triphosphat dagegen kaum nachweisbar. Die Gefahr der Toxizität für Säugetier-Wirtszellen ist daher gering, und es ist unwahrscheinlich, dass Penciclovir in therapeutischen Konzentrationen Auswirkungen auf nicht infizierte Zellen hat.

Resistenz

Wie bei Aciclovir ist die Penciclovir-Resistenz hauptsächlich mit Mutationen des Thymidinkinase(TK)-Gens, die zu Funktionsverlust oder veränderter Substratspezifität des Enzyms führen, und in viel geringerem Maße mit Mutationen des DNA-Polymerase-Gens assoziiert. Die meisten Aciclovir-resistenten klinischen Isolate von HSV und VZV sind auch Penciclovir-resistent, Kreuzresistenz tritt jedoch nicht universell Ergebnisse von 11 weltweit durchgeführten klinischen Studien mit Penciclovir (topische oder intravenöse Formulierungen) oder Famciclovir an immunkompetenten oder immunsupprimierten Patienten, einschließlich Studien mit einer bis zu 12-monatigen Behandlung mit Famciclovir, ergaben insgesamt nur eine geringe Anzahl von Penciclovir-resistenten Isolaten: 0,2% (2/913) bei immunkompetenten und 2,1% (6/288) bei immunsupprimierten Patienten. Die resistenten Isolate wurden meist zu Beginn der Behandlung oder in einer Placebogruppe gefunden. Während oder nach der Behandlung mit Famciclovir oder Penciclovir traten lediglich bei zwei immunsupprimierten Patienten Resistenzen auf.

Klinische Wirksamkeit

In placebo- und verumkontrollierten Studien sowohl mit immunkompetenten als auch immunsupprimierten Patienten mit unkompliziertem Herpes zoster hat sich Famciclovir hinsichtlich des Abheilens der Läsionen als wirksam erwiesen. In einer verumkontrollierten klinischen Studie hat sich Famciclovir in der Behandlung von Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Patienten als wirksam erwiesen.

Die Wirksamkeit von Famciclovir bei immunkompetenten Patienten mit erstmalig auftretendem Herpes genitalis wurde in drei verumkontrollierten Studien gezeigt. Zwei placebokontrollierte Studien mit im-

munkompetenten und eine verumkontrollierte Studie mit HIV-infizierten Patienten mit rezidivierendem Herpes genitalis haben gezeigt, dass Famciclovir wirksam war.
Zwei placebokontrollierte, 12-monatige Studien an immunkompetenten Patienten mit rezidivierendem Herpes genitalis haben eine signifikante Verminderung der Rezidive bei mit Famciclovir behandelten Patienten gegenüber Placebo gezeigt. Placebokontrollierte und unkontrollierte Studien von bis zu 16 Wochen Dauer haben gezeigt, dass Famciclovir in der Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei HIV-infizierten Patienten wirksam war; in der placebokontrollierten Studie führte Famciclovir zu einer signifikanten Verminderung des Anteils von Tagen mit symptomatischer und asymptomatischer HSV-Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

Famciclovir als Studienpräparat in der Form eines Granulats zum Einnehmen wurde an 169 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren untersucht. Hundert dieser Patienten waren 1 bis 12 Jahre alt und wurden mit Famciclovir Granulat zum Einnehmen (Dosierungen von 150 mg bis 500 mg) entweder zweimal täglich (47 Patienten mit Infektion mit Herpes-simplex-Virus) oder dreimal täglich (53 Patienten mit Windpocken) für 7 Tage behandelt. Die restlichen 69 Patienten (18 Patienten im Alter von 1 bis 12 Monaten, 51 Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren) nahmen an Einzeldosenstudien zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit von Famciclovir Granulat zum Einnehmen teil (die Dosierungen lagen in einem Bereich von 25 mg bis 500 mg). Es wurden auf Gewicht basierte Dosierungen von Famciclovir gewählt, mit denen eine ähnliche systemische Exposition mit Penciclovir gewährleistet werden sollte wie sie bei Erwachsenen nach der Anwendung von 500 mg Famciclovir beobachtet wurde. Keine dieser Studien umfasste eine Kontrollgruppe, eine Schlussfolgerung hinsichtlich des untersuchten Dosisschemas ist daher nicht möglich.
Das Sicherheitsprofil war ähnlich jenem bei Erwachsenen. Allerdings war die systemische Exposition mit dem Wirkstoff bei Kleinkindern unter 6 Monaten gering und es konnte daher keine Bewertung der Sicherheit von Famciclovir bei dieser Altersgruppe vorgenommen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Resorption

Famciclovir ist die orale Vorstufe der antiviral wirksamen Verbindung Penciclovir. Famciclovir wird nach oraler Anwendung rasch und weitgehend resorbiert und in Penciclovir umgewandelt. Die Bioverfügbarkeit von Penciclovir nach oraler Einnahme von Famciclovir betrug 77%. Nach Einnahme oraler Dosen von 125 mg, 250 mg, 500 mg und 750 mg Famciclovir wurden mittlere Penciclovir-Maximalspiegel im Plasma von 0,8 Mikrogramm/ml, 1,6 Mikrogramm/ml, 3,3 Mikrogramm/ml bzw. 5,1 Mikrogramm/ml gemessen, die im Mittel 45 Minuten nach Einnahme der Dosis erreicht wurden.
Die Plasmaspiegel-Zeit-Kurven von Penciclovir verlaufen nach einmaliger und wiederholter (dreimal und zweimal täglicher) Anwendung ähnlich, was darauf hindeutet, dass nach wiederholter Gabe von Famciclovir keine Akkumulation von Penciclovir stattfindet.
Das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit (AUC) von Penciclovir aus oral eingenommenem Famciclovir wird durch die Aufnahme von Nahrung nicht beeinflusst.

Verteilung

Penciclovir und seine 6-Desoxy-Vorstufe binden nur geringfügig (<20%) an Plasmaproteine.

Metabolismus und Elimination

Famciclovir wird vorwiegend als Penciclovir und dessen 6-Desoxy-Vorstufe mit dem Urin eliminiert. Es wurde kein unverändertes Famciclovir im Urin gefunden. Die renale Elimination von Penciclovir erfolgt zum Teil durch tubuläre Sekretion.
Die terminale Halbwertszeit von Penciclovir im Plasma betrug sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Gabe von Famciclovir ungefähr 2 Stunden.
Präklinische Studien ergaben keine Hinweise auf eine Induktion von Cytochrom-P-450-Enzymen und auf eine Hemmung von CYP3A4.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Herpes-zoster-Infektion

Eine komplikationslose Herpes-zoster-Infektion verändert die Pharmakokinetik von Penciclovir nach oraler Einnahme von Famciclovir nicht signifikant. Die terminale Plasmahalbwertszeit von Penciclovir bei Patienten mit Herpes zoster betrug nach einmaliger und wiederholter Einnahme von Famciclovir 2,8 Stunden bzw. 2,7 Stunden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Plasma-Clearance, renale Clearance und Plasma-Eliminationskonstante von Penciclovir nehmen bei einer Einschränkung der Nierenfunktion linear ab, sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Einnahme. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine leichte bis mäßige Einschränkung der Leberfunktion beeinflusste das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit von Penciclovir nach Einnahme von Famciclovir nicht. Bei Patienten mit gering- bis mittelgradigen Leberfunktionsstörungen wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die Pharmakokinetik von Penciclovir nicht untersucht worden. Die Umwandlung von Famciclovir zum aktiven Metaboliten Penciclovir könnte bei diesen Patienten beeinträchtigt sein, was zu niedrigeren Konzentrationen von Penciclovir im Plasma und damit zu einer Abschwächung der Wirksamkeit von Famciclovir führen könnte.

Kinder und Jugendliche

Eine wiederholte orale Gabe von Famciclovir (250 oder 500 mg dreimal täglich) bei pädiatrischen Patienten (6-11 Jahre) mit Hepatitis-B-Infektion hatte keine nennenswerte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Penciclovir im Vergleich zu den Daten mit einer Einzeldosis. Es zeigte sich keine Akkumulation von Penciclovir. Bei Kindern (1-12 Jahre) mit Infektion mit Herpes-simplex- Virus oder Windpocken, die eine orale Einzeldosis von Famciclovir erhielten (siehe Abschnitt 5.1), erhöhte sich die apparente Clearance von Penciclovir mit dem Körpergewicht in nicht-linearer Form. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Penciclovir zeigte eine Tendenz zu einem Rückgang mit abnehmendem Alter, und zwar von einem Durchschnittswert von 1,6 Stunden bei den Patienten im Alter von 6-12 Jahren auf 1,2 Stunden bei Patienten im Alter von 1-2 Jahren.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Studienübergreifende Vergleiche ergaben, dass bei älteren Probanden (65-79 Jahre) die mittlere AUC von Penciclovir nach Einnahme von Famciclovir ungefähr 30% höher und die renale Clearance von Penciclovir etwa 20% niedriger lag als bei jüngeren Probanden. Zum Teil ist diese Differenz möglicherweise auf die unterschiedliche Nierenfunktion bei den beiden Altersgruppen zurückzuführen. Eine altersabhängige Dosisanpassung wird nicht empfohlen, außer bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Geringfügige Unterschiede der renalen Clearance von Penciclovir zwischen Frauen und Männern sind beobachtet worden und werden auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Nierenfunktion zurückgeführt. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Gentoxizität

Umfassende In-vivo- und In-vitro-Tests zum Nachweis von Genmutationen, Chromosomenaberrationen und DNA-Reparatur ergaben keine Hinweise auf ein gentoxisches Potenzial von Famciclovir. Für Penciclovir ist – wie auch für andere Substanzen dieser Wirkstoffklasse – nachgewiesen worden, dass es in Konzentrationen, die mindestens 25-fach bis 100-fach höher sind als die nach Gabe einer einzelnen oralen Famciclovir-Dosis von 1500 mg maximal im humanen Plasma erreichte Konzentration, Mutationen/chromosomale Aberrationen in humanen Lymphozyten und im L5178Y-Maus-Lymphom-Test verursacht Penciclovir war im bakteriellen Ames-Test negativ und es war keine erhöhte DNA- Reparaturaktivität in vitro nachweisbar.

Wenn Penciclovir intravenös in für Knochenmark hochtoxischen Dosen verabreicht wurde (≥ 500 mg/kg entsprechend dem ≥ 810-Fachen der maximalen humanen Dosis bei Umrechnung auf die Körperoberfläche), verursachte es in vivo ein erhöhtes Auftreten von Mikronuklei im Knochenmark von Mäusen.

Kanzerogenität

Bei weiblichen Ratten wurde unter hohen Dosen eine erhöhte Häufigkeit von Adenokarzinomen der Mamma festgestellt; dies ist ein häufig beobachteter Tumor des Rattenstamms, der in der Studie zum kanzerogenen Potenzial verwendet wurde. Bei männlichen Ratten die mit Dosen von bis zu 240 mg/kg/Tag behandelt wurden (entsprechend einer Dosis von 38,4 mg/kg beim Menschen oder dem 1,3-Fachen der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 1500 mg Famciclovir oder einem Patienten mit 50 kg Körpergewicht),sowie bei Mäusen beiderlei Geschlechts in Dosen von bis zu 600 mg/kg/Tag (entsprechend einer Dosis von 48 mg/kg beim Menschen oder dem 1,6-Fachen der höchsten empfohlenen Tagesdosis) wurden keine Auswirkungen auf die Häufigkeit von Neoplasien festgestellt.

Reproduktionstoxizität

Bei männlichen Ratten, die für 10 Wochen 500 mg/kg/Tag erhielten, (entsprechend einer Dosis von 80 mg/kg beim Menschen oder dem 2,7-Fachen der höchsten empfohlenen Tagesdosis) wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität beobachtet (einschließlich histopathologischer Veränderungen in den Hoden, Veränderungen der Morphologie der Spermien, verminderter Konzentration und Beweglichkeit der Spermien und verminderter Fertilität). Des Weiteren wurden in den Studien zur allgemeinen Toxizität Hodentoxizität festgestellt. Diese waren reversibel und wurden auch mit anderen Substanzen dieser

Klasse beobachtet. Tierexperimentelle Studien mit Dosen von bis zu 1000 mg/kg/Tag (entsprechend einer Dosis von 160 mg/kg beim Menschen oder dem 5,3-Fachen der höchsten empfohlenen Tagesdosis) zeigten keine negativen Auswirkungen auf die weibliche Fertilität.
Embryofetale Enwicklungsstudien zeigten keine ungünstigen Effekte bei oralen Dosen von Famciclovir und intravenösen Dosen Penciclovir entsprechend dem 0,7- bis 5,3-Fachen der höchsten empfohlenen Famciclovir-Tagesdosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Famvir 125 mg Filmtabletten / Famvir 250 mg Filmtabletten
Tablettenkern:
Lactose, wasserfrei
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Tablettenfilm:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Macrogol 6000
Famvir 500 mg Filmtabletten
Tablettenkern:
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Tablettenfilm:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung, bestehend aus PVC/PVDC/Aluminium-Folie.
125 mg: Packung mit 10 Filmtabletten.
250 mg: Packung mit 3, 15, 21 und 56 Filmtabletten.
500 mg: Packung mit 14, 21, 30 und 56 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
Wien

8. Zulassungsnummer

1–20836

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Juni 1996 / 8. Juli 2011

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.