

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FENICURE 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di famciclovir.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 107,4 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film biconvessa, bianca, di forma ovale, con impresso "FV" su un lato e "500" sul lato opposto.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni da virus herpes simplex (HSV) - herpes labiale

FENICURE è indicato per il trattamento degli episodi ricorrenti di herpes labiale negli adulti immunocompetenti.

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti immunocompromessi con herpes labiale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

***Per le raccomandazioni di dosaggio che non sono possibili con questo prodotto, devono essere utilizzati altri medicinali.***

Herpes labiale in adulti immunocompetenti

1500 mg in dose singola per un giorno per il trattamento episodico dell'herpes labiale ricorrente. L'intervallo di tempo minimo tra due trattamenti per herpes labiale ricorrente acuto non è stato definito.

Il trattamento deve essere iniziato ai primi segni (eritema) o sintomi (ad esempio formicolio, prurito, bruciore, dolore, o lesione) di un episodio ricorrente (vedere paragrafo 4.4).

##### **Dosaggio in popolazioni speciali:**

### Pazienti con compromissione renale

Poichè una ridotta clearance del penciclovir è correlata ad una ridotta funzionalità renale, misurata dalla clearance della creatinina, si deve prestare particolare attenzione al dosaggio nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Le dosi raccomandate nei pazienti adulti con compromissione renale sono indicate in Tabella 1.

Tabella 1 Dosi raccomandate in pazienti adulti con compromissione renale

<b>Indicazione e dose nominale</b>	<b>Clarence della creatinina [ml/min]</b>	<b>Dose aggiustata</b>
<b>Herpes labiale in adulti immunocompetenti</b>	≥ 60	1500 mg in dose singola
	40-59	750 mg in dose singola
	20-39	500 mg in dose singola
	< 20	250 mg in dose singola
	Pazienti in emodialisi	250 mg in dose singola dopo dialisi

### Pazienti con compromissione renale in emodialisi

Poichè un'emodialisi di 4 ore ha determinato una riduzione fino al 75% delle concentrazioni plasmatiche di penciclovir, famciclovir deve essere somministrato subito dopo la dialisi. Le dosi raccomandate per i pazienti in emodialisi sono indicate in Tabella 1.

### Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento posologico. Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non sono richieste modifiche del dosaggio, se non in caso di compromissione della funzionalità renale.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di famciclovir nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti ai paragrafi 5.1 e 5.2.

### Modo di somministrazione

FENICURE può essere assunto indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (famciclovir) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a penciclovir (metabolita attivo di famciclovir).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Uso in pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si deve modificare il dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

##### Uso in pazienti con compromissione epatica

Famciclovir non è stato studiato in pazienti con grave compromissione epatica. In questi pazienti la trasformazione di famciclovir nel suo metabolita attivo penciclovir può essere ridotta, con conseguenti minori concentrazioni plasmatiche di penciclovir e può quindi verificarsi una diminuzione dell'efficacia di famciclovir.

##### Uso nell'herpes labiale ricorrente

I dati di efficacia clinica non sono stati presentati per FENICURE quando somministrato più di 1 ora dopo la comparsa dei sintomi prodromici.

##### Trasmissione dell'herpes labiale

FENICURE non ha mostrato di influenzare la diffusione virale o la contagiosità nell'herpes labiale.

##### Informazioni sugli eccipienti

Lattosio: i pazienti con rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o sindrome da malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Effetti degli altri medicinali su famciclovir

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative.

L'uso concomitante di probenecid può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di penciclovir, il metabolita attivo di famciclovir, per competizione nell'eliminazione.

Se i pazienti manifestano gravi capogiri, sonnolenza, confusione o altri disturbi del sistema nervoso centrale durante l'uso concomitante, si devono considerare altri trattamenti in qualsiasi successivo episodio di herpes labiale.

Famciclovir necessita dell'enzima aldeide ossidasi per essere convertito a penciclovir, il suo metabolita attivo. E' stato dimostrato che raloxifene è un potente inibitore di questo enzima *in vitro*. La somministrazione concomitante di raloxifene potrebbe influenzare la formazione di penciclovir e quindi l'efficacia di famciclovir. Quando raloxifene viene somministrato con famciclovir, si deve controllare l'efficacia clinica della terapia antivirale.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Ci sono dati limitati (meno di 300 episodi di gravidanza) sull'uso di famciclovir nelle donne in stato di gravidanza. Sulla base di questi dati limitati, l'analisi cumulativa di gravidanze sia potenziali sia retrospettive non ha fornito la prova che il medicinale provochi specifiche alterazioni fetali o anomalie congenite. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto embriotossico o teratogeno con famciclovir o penciclovir (il metabolita attivo di famciclovir). Famciclovir deve essere utilizzato in gravidanza solo se i benefici potenziali del trattamento superano i rischi potenziali.

### Allattamento

Non è noto se famciclovir viene escreto nel latte umano. Gli studi sugli animali hanno evidenziato l'escrezione di penciclovir nel latte materno. Se la condizione della donna richiede il trattamento con famciclovir, si può prendere in considerazione l'interruzione dell'allattamento.

### Fertilità

I dati clinici non mostrano alcuna influenza di famciclovir sulla fertilità maschile dopo il trattamento a lungo termine alla dose orale di 250 mg due volte al giorno. Gli studi sugli animali hanno indicato compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3) nei ratti maschi somministrando 500 mg/kg/die. Non sono emersi effetti significativi sulla fertilità nei ratti femmine a cui è stato somministrato famciclovir.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non è stato condotto alcuno studio per indagare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti che manifestano capogiri, sonnolenza, confusione o altri disturbi del sistema nervoso centrale mentre assumono FENICURE, devono astenersi dal guidare veicoli e dall'usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Negli studi clinici sono state segnalate cefalea e nausea. Questi effetti sono stati generalmente di intensità lieve o moderata e si sono verificati con una frequenza simile anche nei pazienti che assumevano placebo. Tutte le altre reazioni avverse sono state aggiunte durante il postmarketing.

L'insieme globale di studi clinici controllati verso placebo o verso farmaco attivo (n=2326 nel braccio FENICURE) è stato analizzato retrospettivamente per ottenere una classificazione della frequenza con cui sono state osservate le reazioni avverse riportate sotto. Nella tabella sottostante la frequenza stimata delle reazioni avverse si basa su tutte le segnalazioni spontanee e sui casi descritti in letteratura che sono stati riportati per FENICURE dall'inizio della sua commercializzazione.

### **Elenco tabulato delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse (Tabella 2) vengono elencate in base alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Descrizione delle reazioni avverse selezionate**

**Tabella 2**

**Reazioni avverse**

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Rara: Trombocitopenia.

#### **Disturbi psichiatrici**

Non comune: Stato confusionale (prevalentemente negli anziani).

Rara: Allucinazioni.

#### **Patologie del sistema nervoso**

Molto comune: Cefalea.

Comune: Capogiri.

Non comune: Sonnolenza (prevalentemente negli anziani).

#### **Patologie cardiache**

Rara: Palpitazioni.

#### **Patologie gastrointestinali**

Comune: Nausea, vomito, dolore addominale, diarrea.

#### **Patologie epatobiliari**

Comune: Test di funzionalità epatica anormali.

Rara: Ittero colestatico.

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Comune: Rash, prurito.

Non comune: Angioedema (ad esempio edema del viso, edema

Non nota:

della palpebra, edema della zona periorbitale, edema della faringe), orticaria.

Reazioni cutanee gravi (ad esempio eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica), vasculite leucocitoclastica.

Agenzia Italiana del Farmaco

Complessivamente, le reazioni avverse osservate negli studi clinici condotti in pazienti immunocompromessi sono risultate comparabili a quelle riportate nella popolazione immunocompetente. Sono stati segnalati più frequentemente nausea, vomito e test di funzionalità epatica anormali, specialmente ad alte dosi.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### **Sintomi**

I casi di sovradosaggio con famciclovir sono limitati. In caso di sovradosaggio, si deve istituire la terapia sintomatica e di supporto appropriata. Raramente è stata segnalata insufficienza renale acuta in pazienti con patologia renale sottostante nei quali la dose di famciclovir non era stata adeguatamente ridotta, in relazione al livello di funzionalità renale.

### **Gestione**

Penciclovir è dializzabile; le concentrazioni plasmatiche sono ridotte di circa il 75% dopo 4 ore di emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi, esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: JO5A B09

#### Meccanismo d'azione

Famciclovir è il profarmaco orale di penciclovir. Famciclovir è rapidamente convertito *in vivo* a penciclovir, che ha una attività *in vitro* contro i virus herpes simplex (HSV tipo 1 e 2), varicella zoster *virus* (VZV), Epstein-Barr virus e cytomegalovirus.

L'effetto antivirale del famciclovir somministrato per via orale è stato dimostrato in diversi modelli animali: questo effetto è dovuto alla conversione *in vivo* a penciclovir. Nelle cellule infettate dal virus la timidina chinasi (TK) virale fosforila penciclovir ad una forma monofosfato che, a sua volta, è convertita a penciclovir trifosfato dalle chinasi cellulari. Questo trifosfato inibisce l'allungamento della catena del DNA virale tramite l'inibizione competitiva con la deossiguanosina trifosfato per incorporazione nel DNA virale in crescita, bloccando così la replicazione del DNA virale. Penciclovir trifosfato ha un'emivita intracellulare di 10 ore

nell'HSV-1-, 20 ore nell'HSV-2- e 7 ore nelle cellule infette da VZV cresciute in coltura. Nelle cellule non infettate dal virus trattate con penciclovir, le concentrazioni di penciclovir trifosfato sono al limite della soglia di determinazione. Pertanto la probabilità di tossicità per le cellule ospiti di mammifero è bassa ed è improbabile che concentrazioni terapeutiche di penciclovir possano determinare effetti farmacologici sulle cellule non infette.

### Resistenza

Come per aciclovir, la resistenza di penciclovir è associata alle mutazioni del gene principalmente nella timidina chinasi (TK) con conseguente carenza o specificità di substrato alterata di questo enzima e, in misura molto minore nel gene DNA polimerasi. La maggior parte dei ceppi clinici isolati di HSV e VZV resistenti ad aciclovir sono resistenti anche a penciclovir, ma la resistenza crociata non è universale.

I risultati ottenuti da 11 studi clinici internazionali condotti in pazienti immunocompetenti o immunocompromessi trattati con penciclovir (formulazioni topiche o endovena) o con famciclovir, inclusi quegli studi nei quali i pazienti sono stati trattati con famciclovir per un periodo fino a 12 mesi, hanno evidenziato una bassa frequenza complessiva di isolati virali resistenti a penciclovir: lo 0,2% (2/913) nei pazienti immunocompetenti e il 2,1% (6/288) nei pazienti immunocompromessi. Gli isolati resistenti sono stati rilevati soprattutto all'inizio della terapia o in un gruppo sottoposto a trattamento con placebo, e la resistenza si è manifestata durante o dopo il trattamento con famciclovir o penciclovir soltanto in due pazienti immunocompromessi.

### Efficacia clinica

In uno studio controllato randomizzato in adulti immunocompetenti con herpes labiale ricorrente (almeno 3 episodi precedenti) nel quale famciclovir è stato somministrato entro 1 ora dai prodromi, un giorno di trattamento con una dose di 1500 mg ha abbreviato il tempo di guarigione delle lesioni di herpes labiale da 8,4 a 6,5 giorni in confronto al placebo. Non c'è stata alcuna riduzione del numero di lesioni abortite.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali

#### *Assorbimento*

Famciclovir è il profarmaco orale di penciclovir, metabolita attivo contro i virus. Dopo somministrazione orale, famciclovir è rapidamente ed ampiamente assorbito e convertito a penciclovir. La biodisponibilità di penciclovir dopo somministrazione orale di famciclovir è risultata pari al 77%. Il picco della concentrazione plasmatica di penciclovir dopo dosi orali di 125 mg, 250 mg, 500 mg e 750 mg di famciclovir, è risultato rispettivamente pari a 0,8 microgrammi/ml, 1,6 microgrammi/ml, 3,3 microgrammi/ml e 5,1 microgrammi/ml, e si è ottenuto ad un tempo mediano pari a 45 minuti dopo la somministrazione.



Le curve delle concentrazioni plasmatiche di penciclovir in funzione del tempo sono simili sia dopo somministrazione singola che ripetuta (tre volte e due volte al giorno), indicando che non c'è accumulo di penciclovir dopo somministrazione ripetuta di famciclovir.

La disponibilità sistemica (AUC) di penciclovir derivato da famciclovir somministrato per via orale non è influenzata dal cibo.

#### *Distribuzione*

Penciclovir ed il suo 6-desossi precursore sono scarsamente legati alle proteine plasmatiche (meno del 20%).

#### *Metabolismo ed eliminazione*

Famciclovir è eliminato principalmente come penciclovir e come precursore 6-desossi, entrambi escreti nelle urine. Non si rilevano concentrazioni di famciclovir immodificato nelle urine. La secrezione tubulare contribuisce all'eliminazione renale di penciclovir.

L'emivita plasmatica terminale di eliminazione di penciclovir, sia dopo somministrazione singola che dopo somministrazione ripetuta di famciclovir, è stata di circa 2 ore.

I risultati degli studi preclinici non hanno dimostrato alcun potenziale d'induzione degli enzimi del citocromo P450 e di inibizione del CYP3A4.

#### Caratteristiche in popolazioni speciali

##### *Soggetti con compromissione renale*

Dopo somministrazione di dosi singole e ripetute la clearance plasmatica apparente, la clearance renale e la velocità costante di eliminazione plasmatica di penciclovir è diminuita proporzionalmente con la riduzione della funzionalità renale. Nei pazienti con compromissione renale è necessario un aggiustamento delle dosi (vedere paragrafo 4.2).

##### *Soggetti con compromissione epatica*

La compromissione epatica lieve e moderata non ha dimostrato alcun effetto sulla disponibilità sistemica di penciclovir dopo somministrazione orale di famciclovir. Non è richiesto alcun aggiustamento delle dosi per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La farmacocinetica di penciclovir non è stata studiata in pazienti con grave compromissione epatica. In questi pazienti la conversione di famciclovir nel metabolita attivo penciclovir può essere compromessa, determinando minori concentrazioni plasmatiche di penciclovir e quindi una possibile riduzione dell'efficacia di famciclovir.

##### *Pazienti pediatrici*

Dosi orali ripetute di famciclovir (250 mg o 500 mg tre volte al giorno) somministrate a pazienti pediatrici (6-11 anni) con infezione da epatite B non hanno avuto un effetto significativo sulla farmacocinetica di penciclovir rispetto a quanto ottenuto con la somministrazione di dosi singole. Non si è verificato accumulo di penciclovir.

Nei bambini (1-12 anni) con infezione da herpes simplex o con varicella cui sono state somministrate dosi singole di famciclovir (vedere paragrafo 5.1), la clearance apparente di penciclovir è aumentata con l'aumentare del peso corporeo in maniera non lineare. L'emivita di eliminazione plasmatica di penciclovir tendeva a diminuire con il diminuire dell'età, da una media di 1,6 ore nei pazienti di età compresa tra i 6 e i 12 anni, a una media di 1,2 ore nei pazienti di età da 1 a 2 anni non compiuti.

#### *Pazienti anziani (≥ 65 anni)*

Sulla base di comparazioni di studi, dopo somministrazione orale di famciclovir il valore medio di AUC è risultato maggiore di circa il 30% e la clearance renale di penciclovir inferiore di circa il 20% nei volontari anziani (65-79 anni) rispetto ai volontari più giovani. In parte questa differenza può essere dovuta alle differenze nella funzionalità renale nei due gruppi. Non è richiesto alcun aggiustamento delle dosi in base all'età, purché la funzionalità renale non sia compromessa (vedere paragrafo 4.2).

#### *Sesso*

Sono state segnalate piccole differenze nella clearance renale di penciclovir tra femmine e maschi che sono state attribuite a differenze tra i due sessi nella funzionalità renale. Non è richiesto alcun aggiustamento delle dosi in base al sesso.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità generale

Gli studi di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute non rilevano rischi particolari per l'uomo.

#### Genotossicità

Famciclovir non è risultato genotossico in una serie completa di test *in vivo* e *in vitro* in grado di rivelare mutazione genica, danno cromosomico e danno riparabile al DNA. Penciclovir, analogamente ad altre sostanze della stessa classe, ha causato mutazioni/aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani e nel test sul linfoma del topo L5178Y a concentrazioni da almeno 25 fino a 100 volte, rispettivamente superiori alla concentrazione massima raggiunta nel plasma umano dopo una singola dose orale di famciclovir di 1500 mg. Il penciclovir non ha indotto né mutazione genica in sistemi cellulari batterici o di mammiferi, né incremento della riparazione di DNA *in vitro*.

Penciclovir ha causato un aumento dell'incidenza di micronuclei nel midollo osseo del topo *in vivo*, quando somministrato per via endovenosa a dosi altamente tossiche per il midollo osseo (≥ 500 mg/kg corrispondente a ≥ 810 volte la dose massima umana basata sulla conversione dell'area della superficie del corpo).

#### Carcinogenesi

Ad alte dosi nel ratto femmina è stato riportato un incremento dell'incidenza di adenocarcinoma mammario, un tumore comunemente osservato in questa specie di ratti utilizzati in studi di carcinogenesi. Non si è riscontrato alcun effetto sull'incidenza della neoplasia nei ratti maschi trattati a dosi fino a 240 mg/kg/die (corrispondenti a una dose equivalente umana di 38,4 mg/kg o 1,3 volte la massima dose giornaliera totale

raccomandata di 1500 mg di famciclovir o un paziente di 50 kg di peso corporeo) o nel topo di entrambi i sessi a dosi fino a 600 mg/kg/die (corrispondenti a una dose equivalente umana di 48 mg/kg o 1,6 volte la massima dose giornaliera totale raccomandata).

#### Tossicità riproduttiva

Nei ratti maschi dopo 10 settimane di trattamento con 500 mg/kg/die (corrispondenti a una dose equivalente umana di 80 mg/kg o 2,7 volte la massima dose giornaliera totale raccomandata) è stata osservata una compromissione della fertilità (compresi cambiamenti fisiopatologici dei testicoli, alterazione della morfologia degli spermatozoi, diminuzione della concentrazione e della motilità degli spermatozoi e diminuzione della fertilità). Inoltre negli studi di tossicità generale è stata osservata tossicità testicolare. Tale effetto era reversibile ed è stato osservato anche con altre sostanze di questa classe. Gli studi nell'animale non hanno indicato alcun effetto negativo sulla fertilità femminile a dosi fino a 1000 mg/kg/die (corrispondenti a una dose equivalente umana di 160 mg/kg o 5,3 volte la massima dose giornaliera totale raccomandata).

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale non hanno evidenziato effetti avversi alle dosi orali di famciclovir e alle dosi per via endovenosa di penciclovir corrispondenti a 0,7-5,3 volte la massima dose giornaliera totale raccomandata di famciclovir.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Lattosio anidro  
Idrossipropilcellulosa  
Carbossimetilamido sodico (tipo A)  
Magnesio stearato

#### **Rivestimento della compressa:**

Ipromellosa  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol 4000  
Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

FENICURE è disponibile in blister di PVC/PVDC/Alluminio contenenti 3 compresse rivestite con film.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare S.p.A.  
via Zambelletti s.n.c.  
20021 Baranzate (MI)  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

500 mg compresse rivestite con film, 3 compresse      AIC n. 041775014

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16.07.2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del -